

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045400

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.22

(21) Номер заявки
202092814

(22) Дата подачи заявки
2019.01.16

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) ПИРИДОНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ЕГО КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 201810044308.4; 201811517425.4

(32) 2018.01.17; 2018.12.12

(33) CN

(43) 2021.05.14

(86) PCT/CN2019/071902

(87) WO 2019/141179 2019.07.25

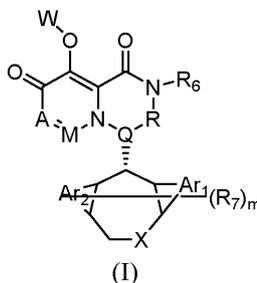
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЦЗЯНСИ ЦАЙШИ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ТЕКНОЛОДЖИ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чэнь Ли, Шао Цин, Сюэ Сяоцзянь, Ли
Сяовэнь (CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) JP-B1-6249434
CN-A-102803260

(57) Изобретение относится к области медицинской химии и касается нового пиридинового производного, имеющего формулу (I), или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или кристаллической формы и его применения в приготовлении лекарственного средства для предотвращения или лечения таких заболеваний, как вирусная инфекция гриппа типа А и/или вирусная инфекция гриппа типа В, в особенности его применения в качестве ингибитора кэп-зависимой эндонуклеазы субъединицы РА для предотвращения или лечения таких заболеваний, как вирусная инфекция гриппа типа А и/или вирусная инфекция гриппа типа В. Соединения по изобретению имеют значительную активность в ингибировании эндонуклеазы вируса гриппа и ДНК вируса гриппа, могут применяться в отдельности или в комбинации с ингибитором нейраминидазы, нуклеозидным лекарственным средством, РВ2 ингибитором, РВ1 ингибитором, М2 ингибитором или другими противогриппозными лекарственными средствами, значительно сокращают время инфекции гриппа, снижают смертность и имеют прекрасные перспективы клинического применения.



B1

045400

045400

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии и, в частности, касается нового пиридинового производного или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или кристаллической формы, фармацевтической композиции, содержащей указанное пиридиновое производное или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или кристаллическую форму, и его применения в качестве противовирусного лекарственного средства, в частности его применения в приготовлении лекарственного средства в качестве ингибитора кэп-зависимой эндонуклеазы для предотвращения и/или лечения инфекции гриппа, в частности, например его применения в приготовлении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения инфекции вируса гриппа типа А и/или инфекции вируса гриппа типа В.

Предшествующий уровень техники

Грипп представляет собой острую респираторную инфекцию, вызываемую вирусом гриппа. Ежегодно грипп становится причиной тысяч смертей, а крупномасштабные эпидемии гриппа могут быть причиной миллионов смертей по всему миру. Хотя для профилактики и лечения гриппа могут применяться вакцины против гриппа и противовирусные лекарственные средства, такие как амантадин, их профилактическая и терапевтическая эффективность очень ограничены, и требуется разработка более широкого спектра вакцин и более эффективных противогриппозных лекарственных средств.

Ингибиторы нейраминидазы осельтамивир и занамивир могут подавлять активную репликацию и высвобождение вируса, но в клинических условиях эффективность ингибиторов нейраминидазы у тяжело больных пациентов является сомнительной, и широко распространенная резистентность также является проблемой ингибиторов нейраминидазы, которую необходимо учитывать. Из-за боязни новой пандемии высоколетального гриппа срочно требуются противогриппозные лекарственные средства с новым механизмом действия.

Транскрипция 8 РНК фрагментов представляет собой критически важную стадию в жизненном цикле вирусов гриппа. РНК полимеразы играют ключевую роль в этой стадии. РНК полимеразы представляют собой тример, построенный из трех субъединиц PA, PB1 и PB2, которые ответственны за репликацию и транскрипцию вирусной РНК в ядре зараженных клеток хозяина. Транскрипция РНК вируса гриппа имеет особый механизм "кэп-перехвата", субъединица PB2 отвечает за распознавание и связывание с "кэп структурой" прекурсора мРНК хозяина, а субъединица PA расщепляет мРНК хозяина как праймер для инициации процесса транскрипции. Отщепленные праймеры мРНК используются в субъединице PB1 для синтеза вирусной мРНК. Поскольку кэп-зависимая эндонуклеаза субъединицы PA очень консервативна при вариациях вируса гриппа и необходима для жизненного цикла вируса, к тому же сайт связывания специфичен, то связывающий домен хорошо подходит на роль мишени для разработки новых противогриппозных лекарственных средств. Поскольку сайты связывания эндонуклеазы у вирусов гриппа типа А и вирусов гриппа типа В очень схожие, то ингибиторы кэп-зависимой эндонуклеазы демонстрируют активность как против гриппа типа А, так и против гриппа типа В. Имеющееся на рынке лекарство для лечения гриппа Балоксавир марбоксил представляет собой ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы, имеющее клинически подтвержденную высокую терапевтическую эффективность против гриппа типа А/В. В документе CN 102803260А описано замещенное полициклическое карбамоил пиридиновое производное, которое обладает ингибирующей активностью в отношении кэп-зависимой эндонуклеазы и может применяться в качестве терапевтического и/или профилактического средства против инфекции гриппа.

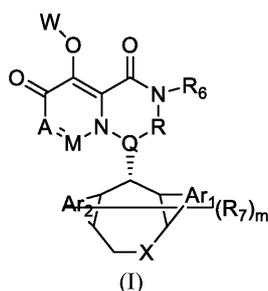
Краткое описание изобретения

Одной из целей настоящего изобретения является разработка нового пиридинового производного, которое может применяться в качестве ингибитора кэп-зависимой эндонуклеазы и которое превосходит существующие пиридиновые производные по меньшей мере в одном из следующих аспектов: активность, фармакокинетические свойства, такие как биодоступность, и цитотоксичность.

Второй целью настоящего изобретения является разработка пиридинового производного, которое не только обладает прекрасной ингибирующей активностью в отношении кэп-зависимой эндонуклеазы и низкой цитотоксичностью, но также обладает значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами, в частности биодоступностью.

Для достижения поставленных целей в настоящем изобретении применены следующие технические решения.

Пиридиновое производное, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль,



где (1) А выбран из N или CR₁, причем R₁ выбран из атома водорода, галогена или C₁₋₆ гидрокарбила;
 (2) М выбран из N или CR₂, причем R₂ выбран из атома водорода, гидроксигруппы, C₁₋₆ гидрокарбила или C₁₋₆ гидрокарбилокси;

(3) Q выбран из N или CR₃, причем R₃ выбран из атома водорода или C₁₋₆ гидрокарбила;

(4) R выбран из NH или CR₄R₅, R₄ и R₅ независимо выбраны из атома водорода или C₁₋₆ гидрокарбила;

(5) R₆ и R соединены и образуют шестое кольцо вместе с атомом азота, с которым они оба соединены, и шестое кольцо является спиро кольцом или 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим, и необязательно содержит 1, 2, 3 или больше групп, независимо выбранных из гетероатома и C=O, в дополнение к атому азота, с которым R и R₆ оба соединены, где гетероатом независимо выбирают из N, O или S; или

R₆ представляет собой пятое кольцо и пятое кольцо является незамещенным или замещенным карбоциклическим кольцом, непрерывным или прерываемым 1, 2, 3 или больше членами, независимо выбранными из гетероатома и C=O, и пятое кольцо представляет собой спиро или мостиковое кольцо, где гетероатом независимо выбирают из N, O или S;

когда шестое кольцо представляет собой спиро кольцо, общий атом углерода спиро-кольца и атом азота, общий для спиро-кольца и материнского кольца, являются соседними или разделены одним атомом; и кольцо в спиро-кольце, которое имеет общий атом азота с материнским кольцом, содержит атом кислорода или атом азота в положении напротив этого атома азота;

когда шестое кольцо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо, формула (I) дополнительно соответствует следующему условию: шестое кольцо содержит эндоциклическую углерод-углеродную этиленовую связь или шестое кольцо содержит экзоциклическую углерод-углеродную этиленовую связь, имеющую один общий атом углерода с шестым кольцом;

(6) m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 и R₇ выбран из атома водорода, гидроксигруппы, циано-группы, галогена, карбоксила или C₁₋₆ гидрокарбила, C₁₋₆ галогидрокарбила или C₁₋₆ гидрокарбилокси;

(7) X выбран из -CH(OCH₃), -CH(SCH₃) или S;

(8) W представляет собой атом водорода или W выбран из следующих групп:

(a) -C(=O)-R₈;

(b) -C(=O)-(CH₂)_k-R₈, причем k выбран из 0-3;

(c) -C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, причем k выбран из 0-3;

(d) -CH₂-O-R₈;

(e) -CH₂-O-C(=O)-R₈;

(f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈;

(g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈;

(h) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, причем k выбран из 0-3;

(i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂;

(j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); или

(k) -CH₂-O-P(=O)(OCH₂OC(=O)OR₈)₂, причем R₈ выбран из C₁₋₆ гидрокарбила или C₁₋₆ гидрокарбилокси;

(9) Ar₁ и Ar₂ оба представляют собой фенильные кольца.

В контексте настоящего изобретения, когда присутствует несколько R₇ (т.е. m больше 1), эти R₇ могут быть одинаковыми или разными.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₁ выбран из водорода, галогена или C₁₋₆ алкила.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₂ выбран из водорода, гидроксигруппы, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ алкокси.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₃ выбран из водорода или C₁₋₆ алкила.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₄ и R₅ независимо выбраны из водорода или C₁₋₆ алкила.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₇ выбран из водорода, гидроксигруппы, циано, галогена, карбоксила, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ алкокси.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения R₈ выбран из

C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ алкокси.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения *m* равно 0, 1, 2 или 3.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения А представляет собой CR₁, R₁ представляет собой водород.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения М представляет собой CR₂, R₂ представляет собой водород.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения Q представляет собой N.

Согласно другому предпочтительному аспекту настоящего изобретения, когда R₆ представляет собой пятое кольцо, R представляет собой CR₄R₅, R₄ и R₅ оба представляют собой водород.

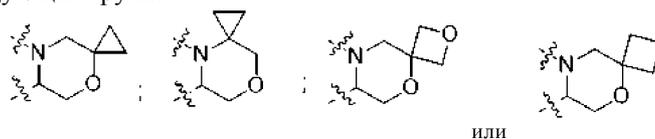
В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения X представляет собой S.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения *m* равно 0, 1, 2 или 3, А представляет собой CR₁, R₁ представляет собой водород, М представляет собой CR₂, R₂ представляет собой водород, Q представляет собой N, X представляет собой S.

В другом предпочтительном аспекте настоящего изобретения, когда шестое кольцо представляет собой спиро кольцо, кольцо в спиро-кольце, которое имеет общий атом азота с материнским кольцом, представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо, и другое кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое, кислородсодержащее гетероциклическое или серосодержащее гетероциклическое кольцо, незамещенное или имеющее заместитель, выбранный из галогена, C₁₋₃ гидрокарбила, C₁₋₃ галогенгидрокарбила, гидроксиметила, метоксиметила или метоксиэтила.

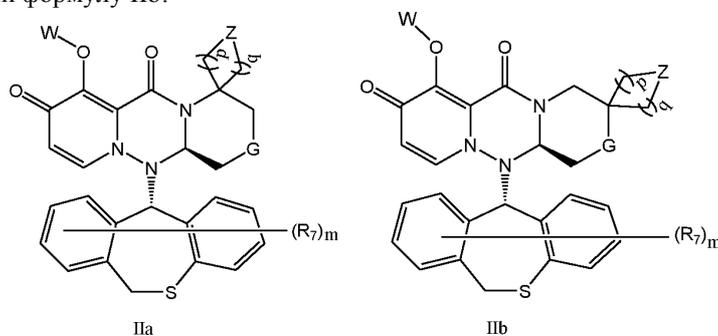
Более предпочтительно, когда другое кольцо имеет заместитель, этот заместитель выбран из метила, фтора, хлора, брома, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, метоксиметила, метоксиэтила, или хлорметила.

В одном определенном и предпочтительном аспекте настоящего изобретения, в формуле (I) шестое кольцо выбрано из следующих групп:



или

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, пиридоновое производное имеет формулу IIa или формулу IIb:



где в формуле IIa и формуле IIb

G представляет собой O;

Z выбран из CH₂, O или S;

r и q равны соответственно 0, 1 или 2 и не могут оба одновременно быть равны 0, и когда Z представляет собой O или S, тогда r+q больше или равно 2;

определения W, R₇ и m соответственно такие же, как указано выше.

Более предпочтительно в формуле IIa и формуле IIb r+q=1, или 2, или 3, и Z представляет собой CH₂ или r=1 или 2, q=1 или 2, и Z представляет собой O или S.

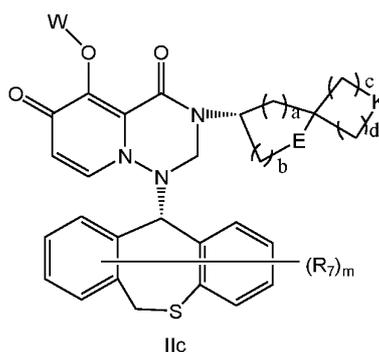
Более предпочтительно в формуле IIa и формуле IIb Z представляет собой CH₂ и r=0, q=1, или r=0, q=2, или r=1, q=0, или r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=0, или r=2, q=1; или

Z представляет собой O и r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=1, или r=2, q=2; или

Z представляет собой S и r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=1, или r=2, q=2.

Пиридоновые производные, имеющие изображенную выше формулу IIa или формулу IIb, показывают наилучшую активность, метаболическая стабильность лекарственного средства значительно улучшается, и ожидается, что это оказывает положительное влияние на глюкуронидацию в метаболизме на фазе II.

В другом аспекте настоящего изобретения пиридоновое производное имеет изображенную ниже формулу IIc:



где в формуле IIc a, b, c и d равны соответственно 0, 1, 2 или 3, и a и b не равны 0 или 3 в одно и то же время, и c и d не равны 0 или 3 в одно и то же время;

E представляет собой CH₂ или O;

K представляет собой CH₂ или O;

определения W, R₇ и m соответственно такие же, как указано выше.

Предпочтительно в формуле IIc a+b=1, или 2, или 3 и c+d=1, или 2, или 3.

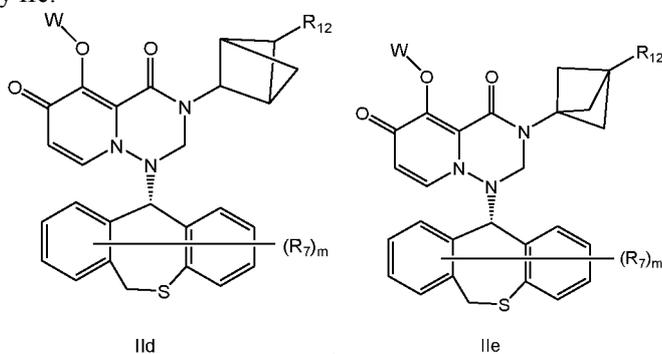
Соединения, имеющие формулу IIc, имеют новую структуру и представляют собой соединения, высокоактивные против вирусов гриппа типа А и типа В.

В одном аспекте настоящего изобретения, когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, данное мостиковое кольцо является бициклическим или трициклическим, и атом углерода в голове моста или атом углерода не в голове моста мостикового кольца соединен с соответствующим атомом азота материнского кольца.

В некоторых частных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, данное мостиковое кольцо выбрано из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.0]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.0]гексана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[3.2.0]гептана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.2.1]октана, бицикло[3.3.0]октана.

Кроме того, когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, данное мостиковое кольцо является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или больше заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, трифторметила, -CH₂OH или -CH₂OCH₃.

В другом аспекте настоящего изобретения, пиридоновое производное имеет изображенную ниже формулу IIд или формулу IIе:



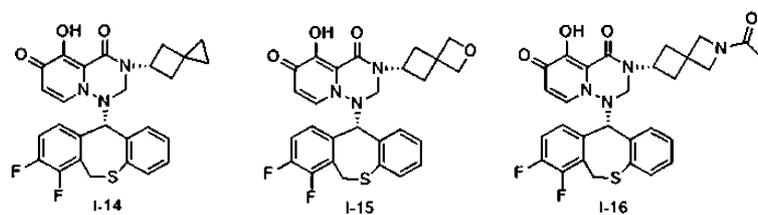
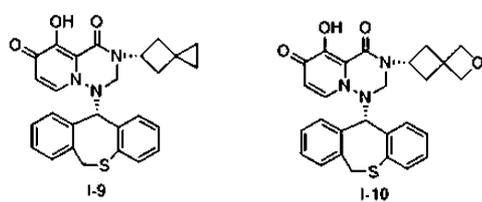
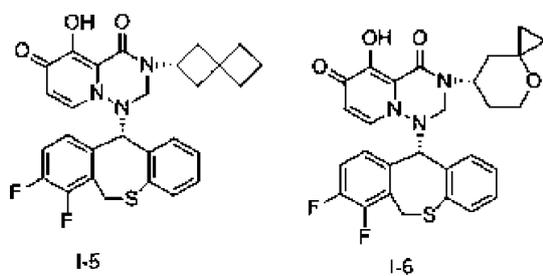
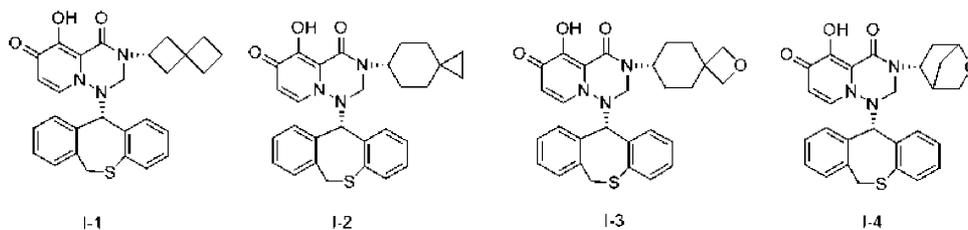
где в формуле IIд и формуле IIе

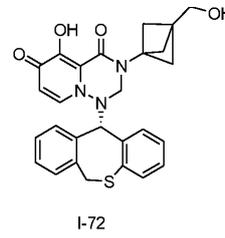
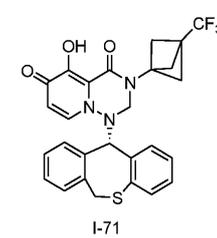
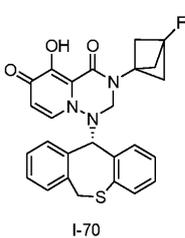
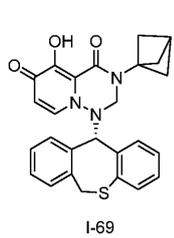
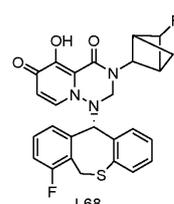
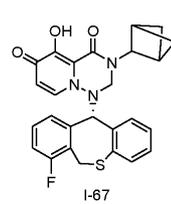
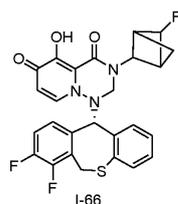
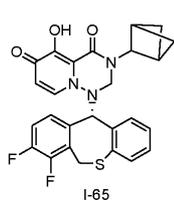
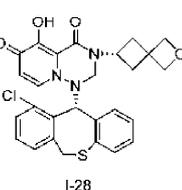
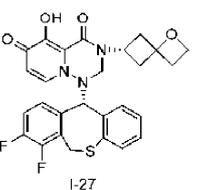
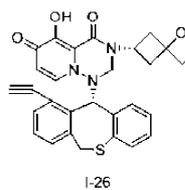
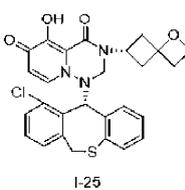
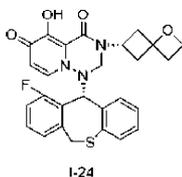
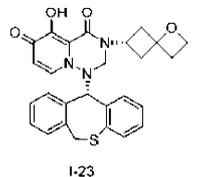
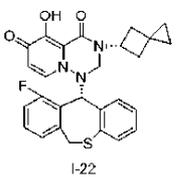
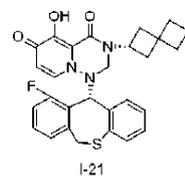
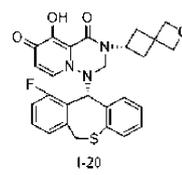
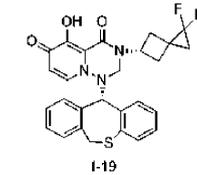
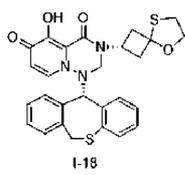
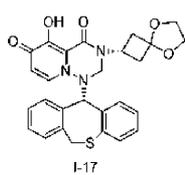
R₁₂ выбран из атома водорода, гидрокси-группы, циано-группы, галогена, C₁₋₆ гидрокарбила, C₁₋₆ галогенгидрокарбила, C₁₋₆ алкокси C₁₋₆ гидрокарбила, гидрокси-C₁₋₆ гидрокарбила, C₁₋₆ гидрокарбилокси, карбоксила;

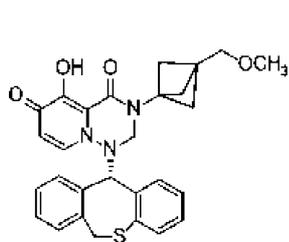
определения W, R₇ и m соответственно такие же, как указано выше.

Предпочтительно R₁₂ выбран из атома водорода, фтора, хлора, метила, этила, изопропила, трифторметила, метоксиметила или гидроксиметила.

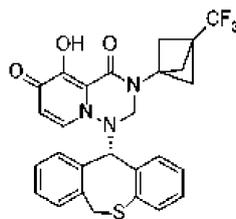
Соединения, имеющие формулу IIд и формулу IIе, значительно оптимизированы в плане размера и пространственного расположения групп по сравнению с существующими соединениями, и поэтому обладают потенциалом ингибирования активности вируса гриппа А, обладают значительным метаболическим преимуществом (метаболической стабильностью) и имеют хорошие перспективы разработки.



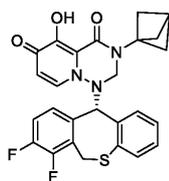




I-73



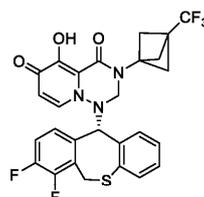
I-76



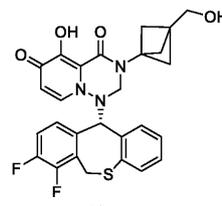
I-77



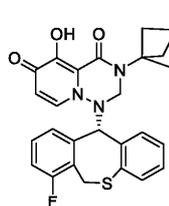
I-78



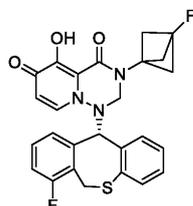
I-79



I-80



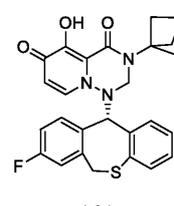
I-81



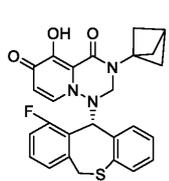
I-82



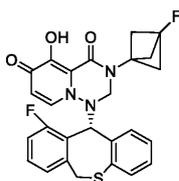
I-83



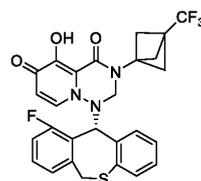
I-84



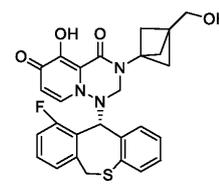
I-85



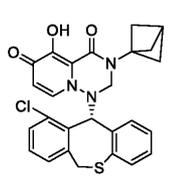
I-86



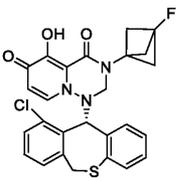
I-87



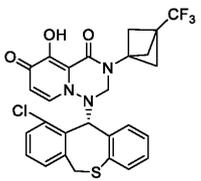
I-88



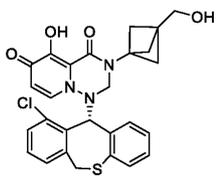
I-89



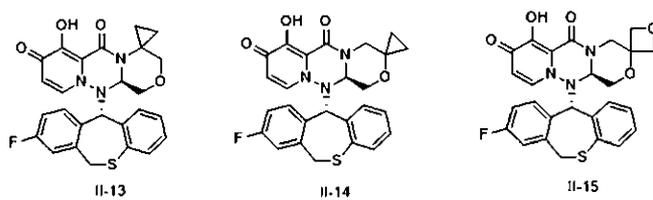
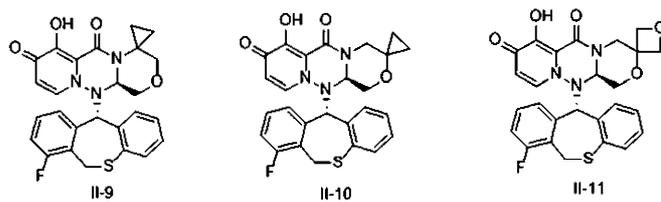
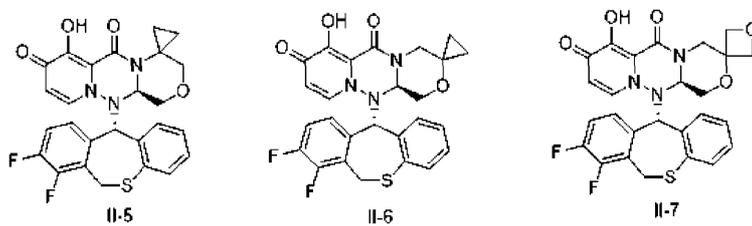
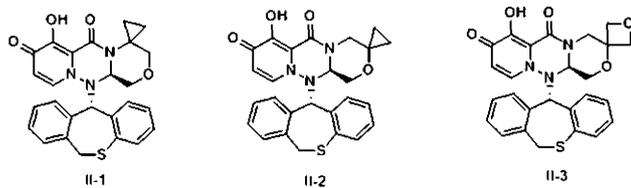
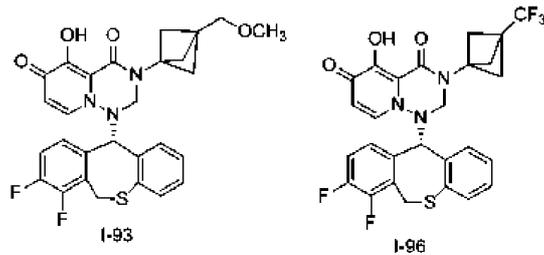
I-90

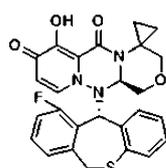


I-91

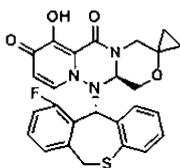


I-92

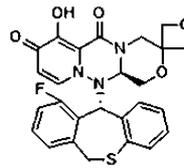




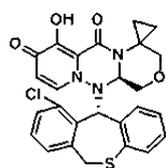
II-17



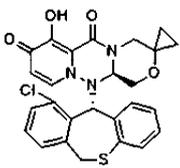
II-18



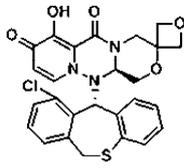
II-19



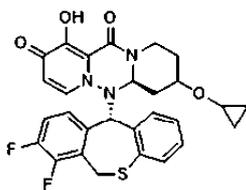
II-21



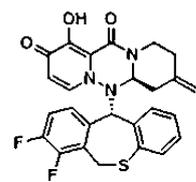
II-22



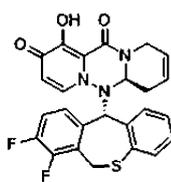
II-23



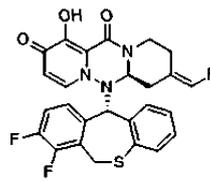
II-34



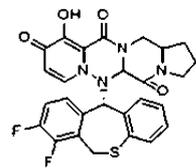
II-65



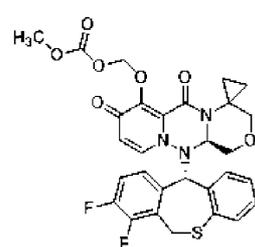
II-66



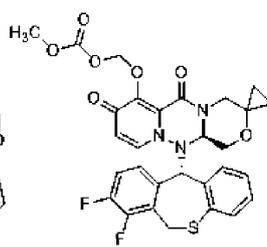
II-67



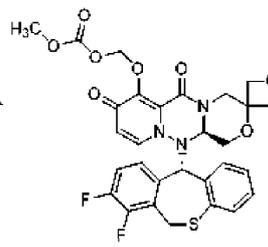
II-101



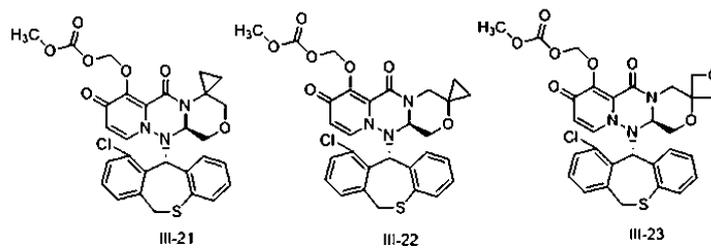
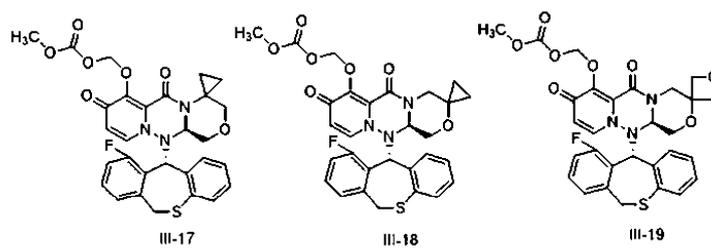
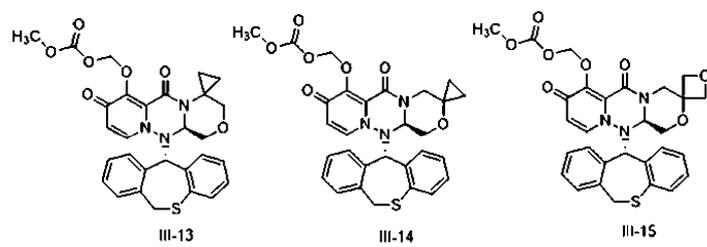
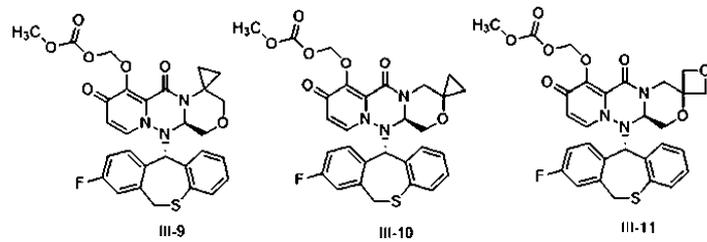
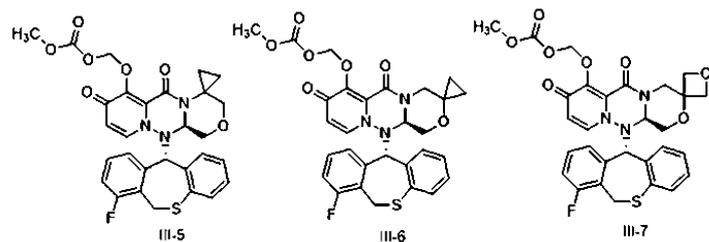
III-1

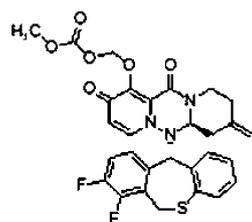


III-2

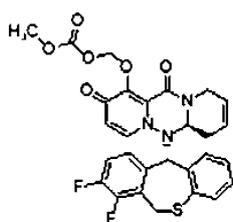


III-3

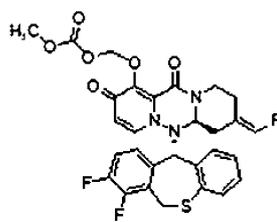




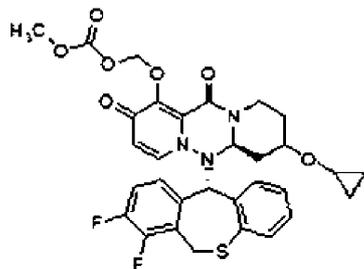
III-25



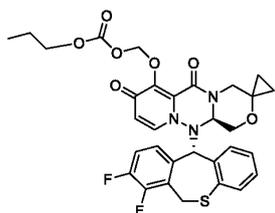
III-26



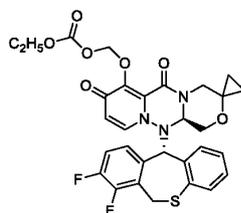
III-27



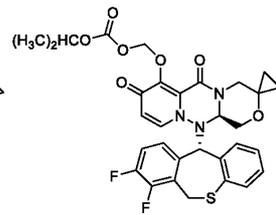
III-30



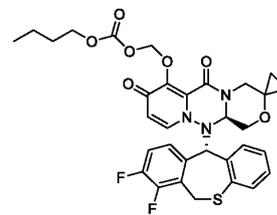
III-49



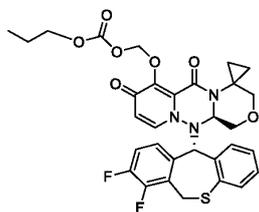
III-50



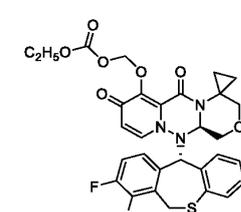
III-51



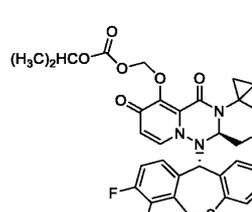
III-52



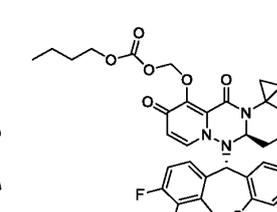
III-53



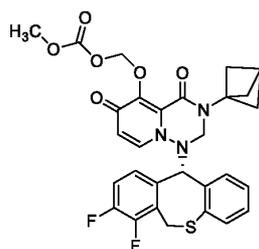
III-54



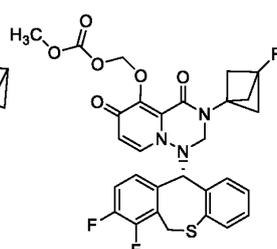
III-55



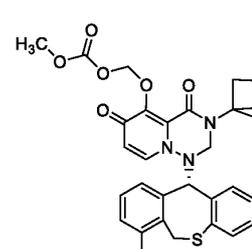
III-56



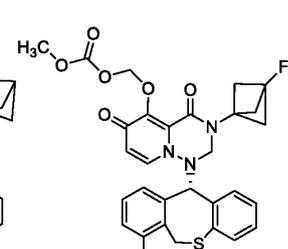
III-57



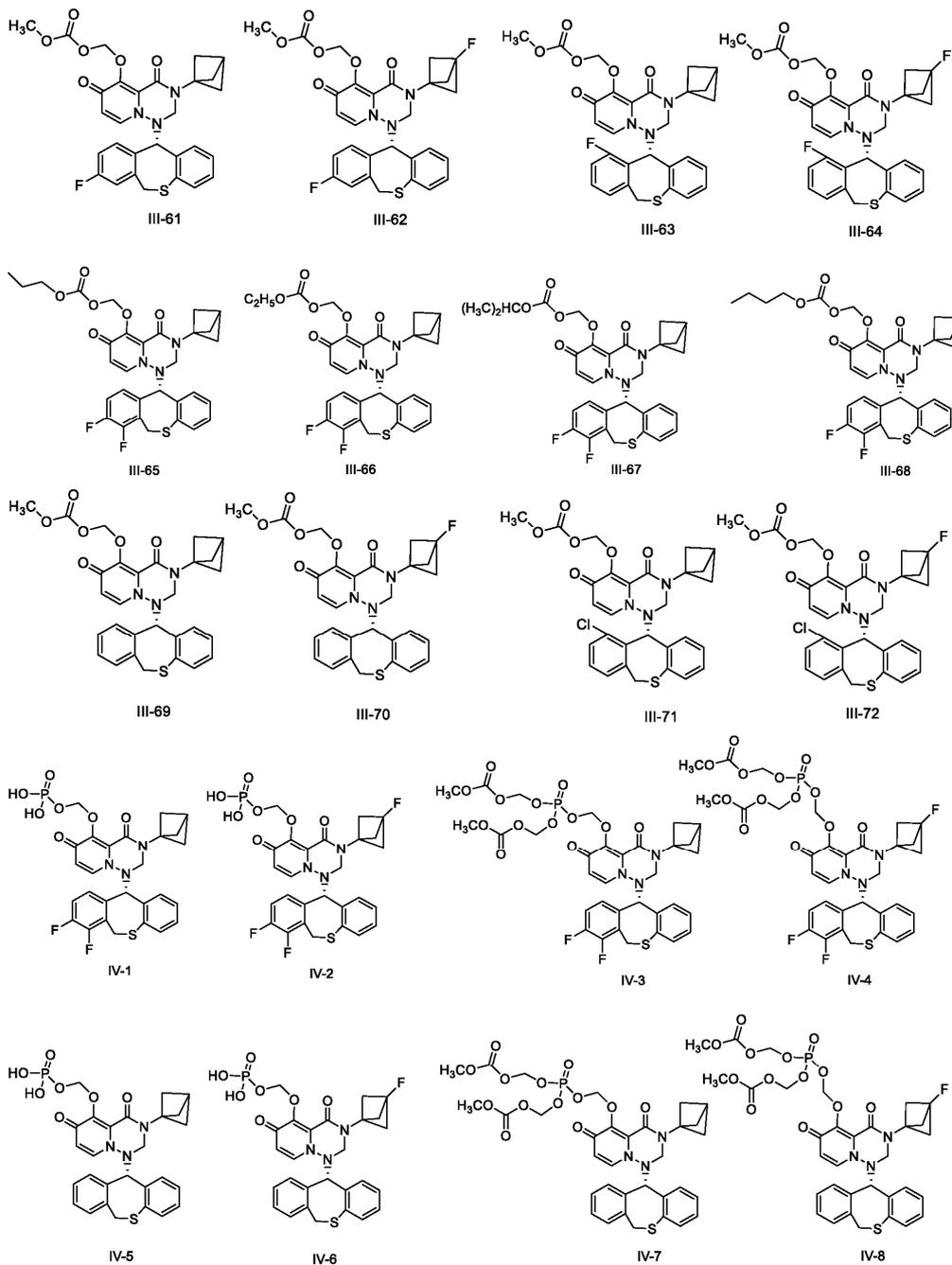
III-58

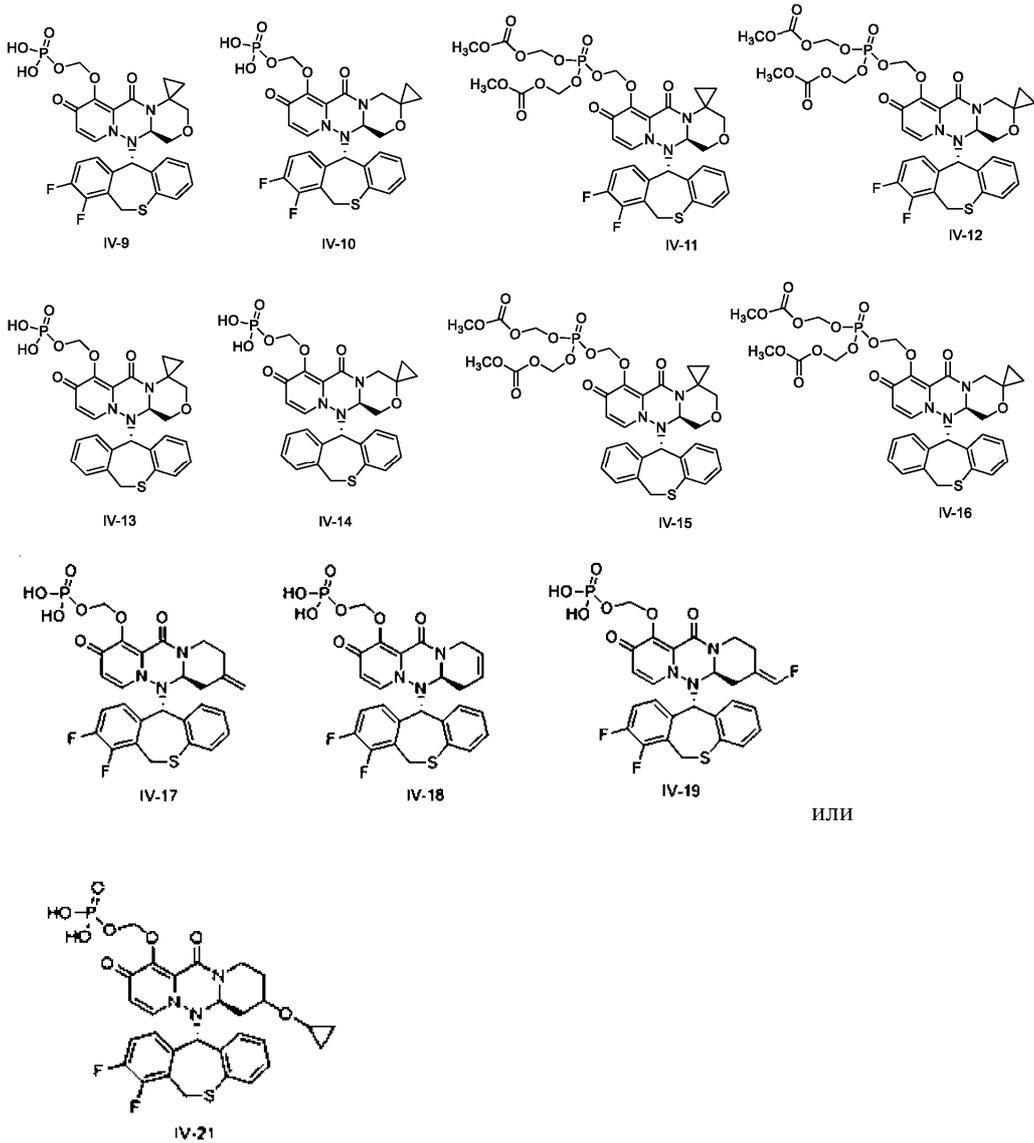


III-59

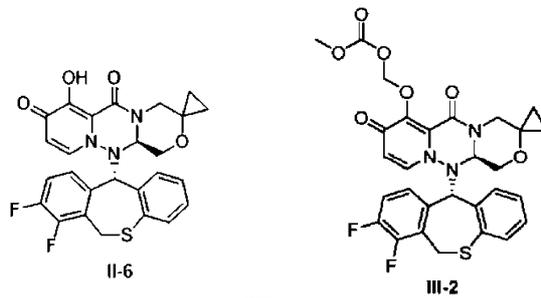


III-60





В соответствии с настоящим изобретением производное пиридоны, представленное формулой (I), представляет собой



или

В настоящем изобретении описана также фармацевтическая композиция, содержащая пиридоновое производное, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

Предпочтительно приемлемый носитель выбирают из группы, состоящей из фармацевтически приемлемого разбавителя, вспомогательного вещества, наполнителя, связующего вещества, разрыхлителя, усилителя адсорбции, сурфактанта, лубриканта, отдушки, подсластителя.

Данная фармацевтическая композиция представляет собой противовирусную фармацевтическую композицию, дополнительно необязательно содержащую один или больше терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного лекарственного средства, PB2 ингибитора, PB1 ингибитора, M2 ингибитора или других противогриппозных лекарственных средств.

Предпочтительно противовирусная фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство.

Настоящее изобретение также касается применения пиридинового производного, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в приготовлении лекарственного средства для лечения вирусного инфекционного заболевания, где вирусное инфекционное заболевание предпочтительно представляет собой инфекционные заболевания, вызванные вирусами гриппа типа А и/или вирусами гриппа типа В.

Настоящее изобретение также касается применения пиридинового производного, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в приготовлении противовирусного лекарственного средства, где противовирусное лекарственное средство предпочтительно представляет собой лекарственное средство или агент, подавляющий активность кэп-зависимой эндонуклеазы вируса гриппа.

В настоящей заявке для удобства описания в некоторых местах пиридиновое производное, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, объединено именуется соединением по настоящему изобретению.

В фармацевтической композиции по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению предпочтительно присутствует в терапевтически эффективном количестве.

Фармацевтическая композиция может применяться в виде любой дозированной формы, которая, в частности, может представлять собой таблетку, порошок, капсулу, гранулу, жидкость для перорального приема, инъекционный препарат, суппозиторий, пилюлю, крем, пасту, гель, ингаляционный препарат, суспензию, сухую суспензию, пластырь, лосьон, нанопрепарат и т.д. Дозированная форма фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой таблетку, капсулу или инъекционный препарат.

Перечисленные выше дозированные формы лекарственного средства могут быть приготовлены методами, известными в области фармакологии.

В частном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь, например, следующие соотношения ингредиентов (соотношение по массе):

соединение по настоящему изобретению 5-95%;

лактоза 1-60%;

крахмал 0-20%;

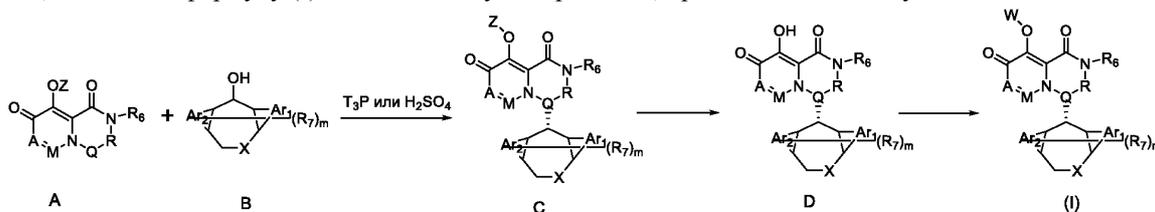
микrokристаллическая целлюлоза 1-40%;

карбоксиметил крахмал натрия 1-5%;

полиэтиленгликоль (ПЭГ6000) 0-10%;

стеарат магния 1-5%.

В настоящем изобретении описан также способ получения пиридинового производного, т.е. соединения, имеющего формулу (I) по настоящему изобретению, проходящий по следующей схеме:



В частном варианте осуществления настоящего изобретения изображенный выше синтез можно проводить согласно следующим стадиям.

Стадия-1: А и В растворяют в 50%-ном этилацетатном растворе Т₃Р и проводят реакцию при 60-100°С в течение 1-10 ч, получая Интермедиат С.

Стадия-2: проводят реакцию Интермедиата С и хлорида лития в растворе ДМА при 100°С в течение 12 ч, и полученную смесь очищают, получая соединение D.

Стадия-3: проводят реакцию полученного соединения D и ацилхлорида или галогенида в присутствии основания, получая гидрокси-защищенное пролекарство (I), где указанное основание представляет собой органическое основание и неорганическое основание, где органическое основание выбрано из триэтиламина, DIPEA, DBU и пиридина и т.д.; и неорганическое основание выбрано из карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия, гидрида калия, бикарбоната натрия и т.д.

Благодаря применению описанных выше технических решений настоящее изобретение имеет следующие преимущества над предшествующим уровнем техники.

В настоящем изобретении описано новое пиридиновое производное, которое имеет высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А и вируса гриппа В и может применяться в клиническом лечении индивидуально или в комбинации с другими противогриппозными лекарственными средствами, такими как ингибиторы нейраминидазы, нуклеозидные лекарственные средства и РВ2 ингибито-

тила, гидрокси-трет-бутила, гидроксициклобутила, гидрокси-н-пентила, гидроксиизоопентила, гидрокси неопентила, гидроксициклогексила, метокси, этокси, пропокси.

Заместитель обычно указывают перед замещаемой группой при составлении названий, например "C₁₋₃ алкокси C₃₋₈ циклоалкил C₁₋₆ алкил" означает, что C₁₋₆ алкил замещен C₃₋₈ циклоалкилом и C₃₋₈ циклоалкил далее замещен C₁₋₃ алкокси-группой, например, структурная формула метоксициклобутилметила такая:



Термин "непрерывный", когда он применяется в определении группы, означает, что ковалентная связь данной группы не прерывается другой группой, и в этом случае группа имеет вид, общеизвестный квалифицированным специалистам в области, к которой относится настоящее изобретение. Например, незамещенный циклоалкил представляет собой группу, стандартно известную квалифицированным специалистам, такую как циклобутил, циклопентил и т.п.

Термин "прерываемое" или "прерывающееся", когда он применяется в определении группы, означает, что одна или больше ковалентных связей в данной группе прерываются прерывающими атомами или группами, и что определение данной группы необходимо понимать вкуче с этими прерывающими атомами или группами. В настоящей заявке, если не указано иное, когда используется термин "прерываемое", это означает, что ковалентные связи в указанной группе заменены на 1, 2, 3 или больше членов, выбранных из гетероатомов (O, N, S), C=O, S=O или SO₂. Локализацией прерывания может быть любое химически достижимое положение, и когда присутствуют несколько прерывающих атомов или групп, относительное взаимное расположение этих нескольких прерывающих атомов или групп не ограничивается, при условии что они химически допустимы.

Термин "стереоизомер" означает изомеры, образующиеся в результате различного пространственного расположения атомов в молекуле, и он включает цис/транс-изомеры, энантиомеры и конформеры. Все стереоизомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой индивидуальный стереоизомер или смесь других изомеров, такую как рацемат, или смесь всех остальных стереоизомеров.

Термин "соль" означает фармацевтически приемлемую соль, которую образует соединение по настоящему изобретению с кислотой, которая может представлять собой органическую или неорганическую кислоту, в частности выбранную, например, из следующих: фосфорная кислота, серная кислота, соляная кислота, бромистоводородная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, азотная кислота, сульфоновая кислота, п-толуолсульфонокислота, яблочная кислота, метансульфонокислота или их аналоги.

Термин "сольват" означает форму соединения по настоящему изобретению, которое образует твердый или жидкий комплекс при координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координация происходит с молекулами воды. В контексте настоящего изобретения, сольват предпочтительно представляет собой гидрат.

Термин "кристаллическая форма" относится к различным твердым формам, образуемым соединениями по настоящему изобретению, включая кристаллические формы и аморфные формы.

Термин "гидрокарбил" означает алкил или алкенил.

Термин "алкил" означает линейный, разветвленный или циклический насыщенный заместитель, состоящий из углерода и водорода. Он содержит предпочтительно 1-20 атомов углерода, более предпочтительно 1-12 атомов углерода. Термин "алкил" означает линейную, разветвленную или циклическую насыщенную гидрокарбильную группу. Алкильная группа в частности включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, изопентил, неопентил, циклогексил, н-гексил, изогексил, 2,2-метилбутил и 2,3-диметилбутил, 16-алкил, 18-алкил. Термин "C₁₋₂₀ алкил" означает линейную, разветвленную или циклическую насыщенную гидрокарбильную группу, содержащую 1-20 атомов углерода. Когда алкильная группа является замещенной, заместитель может находиться в любом доступном для замещения положении, и замещение может представлять собой моно-замещение или поли-замещение. Например, заместитель может быть выбран из алкила, алкенила, алкокси-группы, алкилтио-группы, алкиламино-группы, дейтерия, галогена, тиола, гидрокси-группы, нитро-группы, карбокси-группы, сложноэфирной группы, циано-группы, циклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси-группы, гетероциклоалкокси-группы, циклоалкилтио-группы или оксо-группы.

Термин "алкенил" означает линейную, разветвленную или циклическую ненасыщенную гидрокарбильную группу, содержащую двойную связь, предпочтительно содержащую 2-20 атомов углерода, более предпочтительно 2-12 атомов углерода. Когда она является замещенной, заместитель может находиться в любом доступном для замещения положении, и замещение может представлять собой моно-замещение или поли-замещение. Например, заместитель может быть выбран из алкила, алкенила, алкокси-группы, алкилтио-группы, алкиламино-группы, дейтерия, галогена, тиола, гидрокси-группы, нитро-

группы, карбокси-группы, сложноэфирной группы, циано-группы, циклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси-группы, гетероциклоалкокси-группы, циклоалкилтио-группы или оксо-группы.

Термин "циклоалкил" означает насыщенную моноциклическую циклогидрокарбильную группу. Один цикл обычно включает 3-10 атомов углерода. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептил и т.п. В настоящей заявке спиро-циклоалкильные группы, конденсированные циклоалкильные группы и мостиковые циклоалкильные группы совокупно именуется полициклическими циклоалкильными группами.

Термин "кольцо", если не указано иное, означает любую циклическую структуру и не ограничивается какими-либо формами или композициями, и может означать любую форму моноциклического кольца, мостикового кольца, спиро-кольца, конденсированного кольца и полициклического кольца, и может представлять собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо или другие формы колец, такие как карбоциклическое кольцо, прерываемое карбонилем, и может быть незамещенным или замещенным. Когда указывается "кольцо, содержащее определенный атом или группу", это означает, что определенный атом или группа является членом самого кольца. Например, "шестое кольцо содержит С=О" означает, что член цикла, составляющего само шестое кольцо, содержит С=О, а если только заместитель в цикле содержит С=О, то данный случай не охватывается.

Термин "карбоциклил" или "карбоциклическое кольцо" означает карбоциклическую группу, содержащую 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-16 атомов углерода, более предпочтительно 4-12 атомов углерода, и включает циклоалкил, циклоалкенил, арил, бициклический карбоциклил, полициклический карбоциклил и т.п. Термин "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" означает, что кольцо структурно содержит по меньшей мере один гетероатом и может, в частности, представлять собой, например, гетероарил, неароматический гетероциклил, бициклический гетероциклил и полициклический гетероциклил, содержащий один или больше одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из О, S и N, и т.д.

Термин "арил" следует понимать в широком смысле, и он включает не только карбоциклический арил, но также и гетероарил.

Термин "карбоциклический арил" означает 6-10-членную полностью углеродную моноциклическую или полициклическую ароматическую группу, включая фенил, нафтил, бифенил и т.п. Карбоциклическая арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Заместитель независимо выбран из алкила, циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил и т.д.), алкенила, азида, аминогруппы, дейтерия, алкокси-группы, алкилтио-группы, алкиламино-группы, галогена, тиола, гидроксигруппы, нитро-группы, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси-группы, гетероциклоалкокси-группы, циклоалкилтио-группы, гетероциклоалкилтио-группы, алкилсилсила и т.д.

Термин "гетероарил" означает гетероароматическую систему, содержащую 1-10 гетероатомов, включая моноциклический арил и арил с конденсированными кольцами. Гетероатомы включают кислород, серу, азот, фосфор и т.п. Моногетероциклические группы включают (но не ограничиваются только ими) фуран, тиофен, пиррол, тиазол, имидазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,3-тиадиазол, оксазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, тетрагидрофуран, тетрагидропиррол, пиперидин, пиперазин, морфолин, изоксазолин и т.п.

Конденсированные гетероциклические группы включают (но не ограничиваются только ими) хиолин, изохиолин, индол, бензофуран, бензотиофен, пурин, акридин, карбазол, флуорен, хроменон, флуоренон, хиноксалин, 3,4-дигидронафталинон, дибензофуран, гидрированный дибензофуран, бензоксазол и т.п. Гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Заместитель выбран, например, из алкила, циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил и т.д.), алкенила, азида, аминогруппы, дейтерия, алкокси-группы, алкилтио-группы, алкиламино-группы, галогена, тиола, гидроксигруппы, нитро-группы, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси-группы, гетероциклоалкокси-группы, циклоалкилтио-группы, гетероциклоалкилтио-группы, алкилсилсила и т.д.

Термин "водород", если особо не указано иное, включает все изотопы водорода, в частности может представлять собой протий (H), дейтерий (D) или тритий (T), и предпочтительно водород в различных положениях независимо выбран из протия или дейтерия. "Водород" в активном положении водорода представляет собой протий. Термин "дейтерий" означает изотоп протия, атомная масса которого в два раза больше протия, и связывание с углеродом сильнее. Термины "дейтерированный" и "дейтерий" означают, что протий заменен на дейтерий в указанном положении.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена.

Термин "гетероциклическая группа" означает циклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, где гетероатом представляет собой азот, кислород, серу и т.д. Гетероциклические группы включают моногетероциклические группы и полигетероциклические группы.

Термин "гетероатом", если иное не указано особо, обычно включает азот, кислород и серу.

Термин "галоген", если иное не указано особо, обычно включает фтор, хлор, бром и иод, предпочтительно фтор, хлор и бром и более предпочтительно фтор.

Термины "множество", "несколько" или "больше", при использовании для определения числа заместителей или прерывающих атомов/групп, обычно не превышает число химически замещаемых групп или число связей, которые могут быть прерваны. Более конкретно, термины "множество", "несколько" или "больше" предпочтительно означают число, равное 6 или меньше, более предпочтительно, равное 5 или меньше, и еще более предпочтительно, равное 4 или меньше.

Термин "опционально" или "необязательно" включает две параллельные схемы: "выбрано" и "не выбрано". Например, "шестое кольцо необязательно содержит C=O" означает, что шестое кольцо содержит C=O или не содержит C=O.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Описанные ниже варианты осуществления приведены для более полного понимания настоящего изобретения и никаким образом не ограничивают настоящее изобретение. Структуры всех соединений определяли методами ^1H ЯМР и масс-спектрометрии (MS).

Ниже приведен список сокращенных названий некоторых соединений, применяющихся в вариантах осуществления настоящего изобретения.

ДХМ: дихлорметан;

ЭА: этилацетат;

ДМФА: диметилформамид;

ТГФ: тетрагидрофуран;

ТЭА: триэтиламин;

ТЗР: ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты;

Вос-гидразин: трет-бутоксикарбонил гидразин;

НАТУ: 2-(7-оксобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;

ТФУК: трифторуксусная кислота;

ДМА: N,N-диметилацетамид;

ДРРР: 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан;

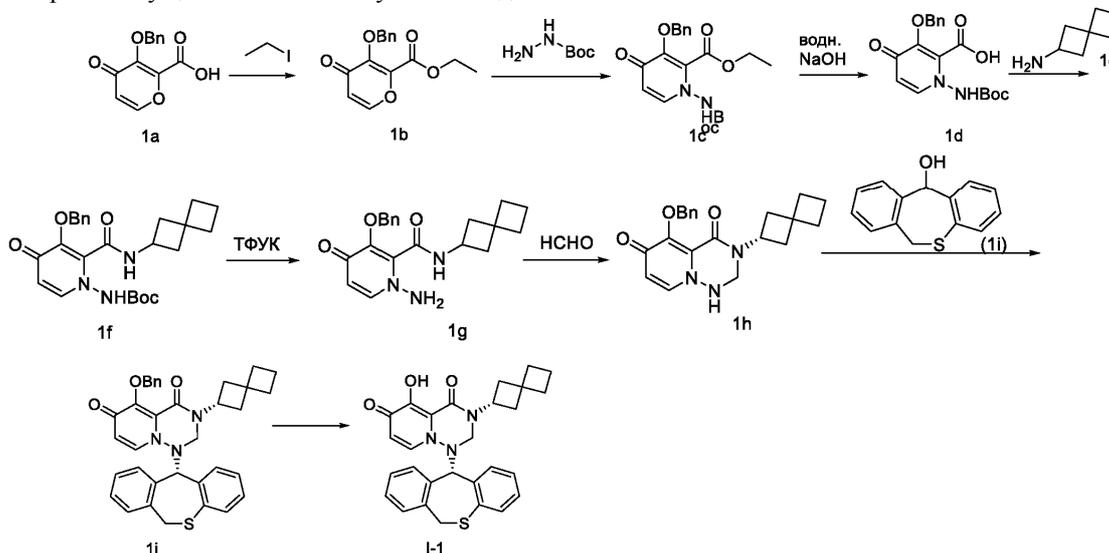
ДРРА: дифенилфосфорил азид;

DBU: 1,8-диазабисцикло-бицикло(5,4,0)-7-ундецен;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин.

Настоящее изобретение более подробно описано ниже в связке с частными вариантами осуществления.

Вариант осуществления 1. Получение соединения I-1.



Получение соединения 1b. В 20 мл ДМФА соединение 1a (2.0 г, 8.1 ммоль), DBU (1.85 г, 12.2 ммоль) и этилиодид (2.28 г, 14.6 ммоль) реагировали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем полученную смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали последовательно раствором тиосульфата натрия, 0.5 н. раствором HCl и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 2.1 г маслянистого продукта, представляющего собой соединение 1b.

Получение соединения 1c. В N,N-диметилацетамиде (20 мл) проводили реакцию соединения 1b (2.1 г, 7.7 ммоль), Вос-гидразина (1.53 г, 11.6 ммоль) и пиридиния п-толуолсульфоната (5.78 г, 23.1 ммоль) при 60°C в течение 16 ч. После окончания реакции в смесь добавляли 100 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии, получая 1.9 г желтого маслянистого продукта, представляющего

собой соединение 1с.

ESI-MS m/z 389.2 (M+H)⁺.

Получение соединения 1d. Соединение 1с (1.9 г, 4.9 ммоль) растворяли в 10 мл этанола, добавляли 1н. водный раствор NaOH (14.7 мл, 14.7 ммоль), и смесь выдерживали при 60°C в течение 24 ч. Полученную смесь подкисляли 3 н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали. Полученный сырой продукт растирали в смеси дихлорметан/петролейный эфир (5 мл/50 мл), получая 1.1 г белого твердого вещества, представляющего собой соединение 1d.

ESI-MS m/z 361.2 (M+H)⁺.

Получение соединения 1f. В ДХМ перемешивали соединение 1d (360 мг, 1 ммоль), соединение 1e (133 мг, 1.2 ммоль), ТЭА (303 мг, 3.0 ммоль) и НАТУ (570 мг, 1.5 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, затем очищали методом колоночной хроматографии, получая 350 мг белого твердого вещества, представляющего собой соединение 1f.

ESI-MS m/z 454.2 (M+H)⁺.

Получение соединения 1g. Соединение 1f (350 мг, 0.77 ммоль) растворяли в 4 мл ДХМ, добавляли 1 мл ТФУКи проводили реакцию при 0°C в течение 6 ч. Смесь упаривали, добавляли 1 н. раствор NaOH до щелочной реакции среды, и полученную смесь экстрагировали смесью дихлорметан/iPrOH. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 210 мг маслянистого продукта, который напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 1h. Соединение 1g (210 мг, 0.59 ммоль) растворяли в 5 мл толуола. Добавляли 30 мг параформальдегида и 100 мг уксусной кислоты, и полученную смесь выдерживали при 100°C в течение 3 ч. Смесь упаривали и разделяли методом тонкослойной хроматографии, получая 145 мг продукта.

ESI-MS m/z 366.2 (M+H)⁺.

Получение соединения 1j. Реакцию соединения 1h (140 мг, 0.38 ммоль) и соединения 1i (114 мг, 0.5 ммоль) проводили в растворе ТЗР в этилацетате при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 170 мг продукта.

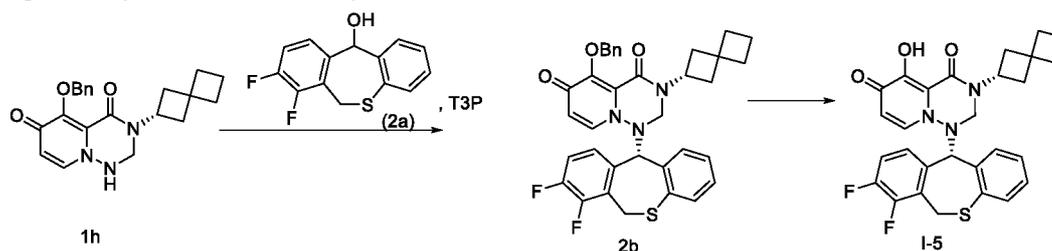
ESI-MS m/z 576.2 (M+H)⁺.

Получение соединения I-1. В 5 мл ДМА проводили реакцию соединения 1j (170 мг, 0.29 ммоль) и хлорида лития (50 мг, 1.18 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 120 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.46-7.53 (м, 2H), 7.36 (с, 2H), 7.13-7.17 (м, 3H), 6.89 (с, 1H), 6.76 (с, 1H), 5.76-5.88 (м, 2H), 5.14 (с, 1H), 4.88-4.91 (м, 1H), 4.77-4.80 (м, 1H), 4.48-4.51 (м, 1H), 3.66-3.69 (м, 1H), 2.30 (с, 2H), 2.16 (с, 2H), 1.78-1.90 (м, 6H);

ESI-MS m/z 486.2 (M+H)⁺.

Вариант осуществления 2. Получение соединения I-5.



Получение соединения 2b. Соединение 1h (180 мг, 0.49 ммоль) и Соединение 2a (264 мг, 1.0 ммоль) реагировали в растворе ТЗР в этилацетате при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 190 мг продукта.

ESI-MS m/z 612.2 (M+H)⁺.

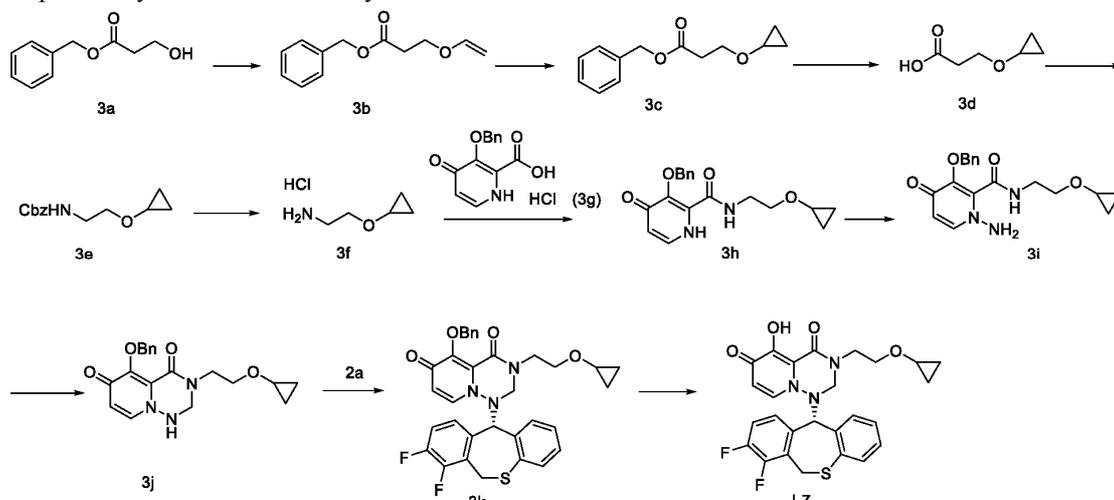
Получение соединения I-5. В 5 мл ДМА проводили реакцию соединения 2b (190 мг, 0.31 ммоль) и хлорида лития (50 мг, 1.18 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции полученную смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 136 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.04-7.12 (м, 3H), 7.00-7.02 (д, 1H, J=7.6 Гц), 6.90-6.93 (м, 1H), 6.79-6.83 (м, 1H), 6.63-6.64 (д, 1H, J=7.2 Гц), 5.74-5.76 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.42-5.46 (м, 1H), 5.06 (с, 1H), 4.82-4.86 (м, 1H), 4.69-4.77 (м, 1H), 4.37-4.40 (м, 1H), 4.04-4.07 (м, 1H), 2.18-2.28 (м, 2H), 2.06-2.09 (м, 2H), 1.74-1.85

(M, 6H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 522.2.

Вариант осуществления 3. Получение соединения I-7.



Получение соединения 3b. Соединение 3a (5.0 г, 27.8 ммоль) добавляли в *n*-бутил-виниловый эфир (10 мл), затем добавляли трифторацетат палладия (100 мг, 0.3 ммоль), триэтиламин (3.03 г, 30 ммоль) и DRPP (124 мг, 0.3 ммоль), и перемешивали при 75°C в течение ночи в герметично закрытом реакторе. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. В полученную смесь добавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом два раза, и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, упаривали и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 4.8 г продукта, который напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 3c. Соединение 3b (4.8 г, 23.3 ммоль) растворяли в 50 мл безводного толуола и добавляли 1*n*. раствор диэтилцинка (70 мл, 70 ммоль) при -40°C в инертной атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли хлоридометан (8.22 г, 46.6 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, затем реакционную смесь выливали в раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 4.9 г сырого продукта.

Получение соединения 3d. Интермедиат 3c (4.9 г, 22.2 ммоль) растворяли в 50 мл метанола, добавляли водный раствор гидроксида натрия и перемешивали при комнатной температуре 5 ч. ТСХ-мониторинг показал отсутствие исходного соединения. Добавляли HCl, доводя pH до 2-3, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы упаривали, получая 2.3 г сырого продукта.

Получение соединения 3e. Соединение 3d (2.3 г, 17.7 ммоль) растворяли в 15 мл толуола, добавляли DRPA (5.84 г, 21.2 ммоль) и ТЭА (3.58 г, 35.4 ммоль), перемешивали при комнатной температуре 2 ч, затем добавляли бензиловый спирт (5.73 г, 53.1 ммоль) и проводили реакцию при 90°C в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 100 мл воды, гася реакцию, экстрагировали этилацетатом (80 мл×3), и органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который очищали методом колоночной хроматографии, получая 1.5 г смеси продукта и бензинового спирта, которую напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 3f. 1.5 г сырого соединения 3e растворяли в 10 мл метанола и добавляли 150 мг Pd/C и 0.2 мл концентрированной соляной кислоты. Атмосферу над полученной смесью заменяли на водород три раза и проводили реакцию в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь фильтровали через диатомит, в фильтрат добавляли HCl, доводя pH до 1-2 и упаривали досуха, получая 0.6 г продукта, который напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 3h. В 15 мл дихлорметана перемешивали соединение 3f (0.6 г, 4.36 ммоль), соединение 3g (1.12 г, 4.0 ммоль), НАТУ (1.82 г, 4.8 ммоль) и ТЭА (1.21 г, 12.0 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2), органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 0.85 г продукта.

Получение соединения 3i. В 5 мл ДМФА перемешивали соединение 3h (0.85 г, 2.6 ммоль), карбонат калия (718 мг, 5.2 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (0.78 г, 3.9 ммоль) при комнатной температуре в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли

20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3), и органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 0.73 г продукта.

Получение соединения 3j. Соединение 3i (0.73 г, 2.1 ммоль), уксусную кислоту (120 мг, 2.1 ммоль) и параформальдегид (0.23 г, 2.52 ммоль) кипятили в толуоле 2 ч.

ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, в остаток добавляли 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3), органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 0.45 г продукта.

Получение соединения 3k. В 3 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 3j (450 мг, 1.27 ммоль) и соединения 2a (660 мг, 2.54 ммоль) при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили, упаривали и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 290 мг продукта.

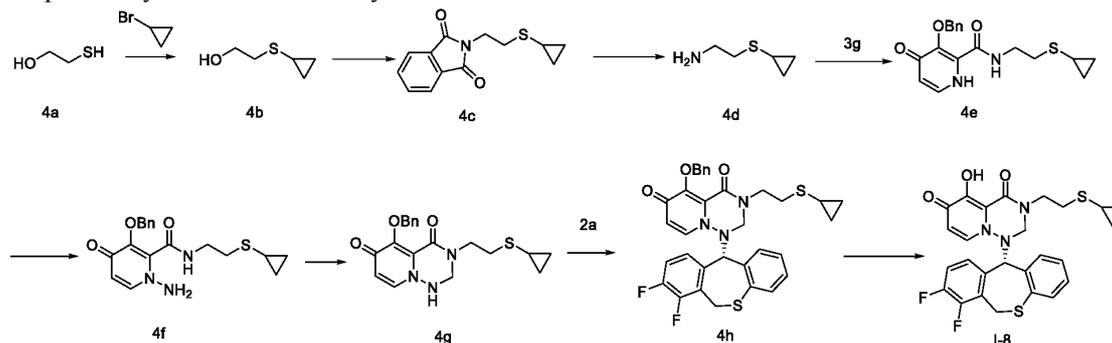
ESI-MS m/z 602.2 (M+H)⁺.

Получение соединения I-7. В 5 мл ДМА проводили реакцию соединения 3k (290 мг, 0.48 ммоль) и хлорида лития (50 мг, 1.18 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 187 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.05-7.15 (м, 3H), 7.00-7.02 (д, 1H, J=8.0 Гц), 6.94-6.98 (м, 1H), 6.81-6.85 (м, 1H), 6.65-6.67 (д, 1H, J=8.0 Гц), 5.80-5.82 (д, 1H, J=8.0 Гц), 5.38-5.42 (м, 1H), 5.13 (с, 1H), 4.96-5.00 (м, 1H), 4.21-4.27 (м, 2H), 4.02-4.06 (м, 1H), 3.61-3.67 (м, 2H), 3.22-3.25 (м, 1H), 2.84-2.91 (м, 1H), 0.44-0.47 (м, 4H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 512.2.

Вариант осуществления 4. Получение соединения I-8.



Получение соединения 4b. В 30 мл диметилсульфоксида проводили реакцию соединения 4a (2.24 г, 28.7 ммоль), бромциклопропана (3.47 г, 28.7 ммоль) и т-бутоксиды калия (3.22 г, 28.7 ммоль) при 80°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, гася реакцию, затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 2.8 г желтой жидкости. Ее использовали напрямую в следующей стадии.

Получение соединения 4с. В 20 мл тетрагидрофуранас оединение 4b (1.60г, 13.6 ммоль), фталиимид (2.39 г, 16.2 ммоль), трифенилфосфин (5.34 г, 20.4 ммоль) и изопропил азодикарбоксилат (4.12 г, 20.4 ммоль) реагировали при комнатной температуре в течение ночи. В полученную смесь добавляли воду, гася реакцию, и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 2.4 г маслянистого продукта. Его использовали напрямую в следующей стадии.

Получение соединения 4d. Соединение 4с (2.40 г, 10 ммоль) растворяли в 30 мл метанола, добавляли 2 г гидразин гидрата, и полученную смесь выдерживали при 75°C в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат упаривали и растирали остаток в диэтиловом эфире. Полученную смесь фильтровали, фильтрат сушили, получая 1.04 г сырого продукта. Его использовали напрямую в следующей стадии.

Получение соединения 4е. В 10 мл дихлорметана перемешивали соединение 4d (420 мг, 3.6 ммоль), Соединение 3g (864 мг, 2.4 ммоль), НАТУ (1.37 г, 3.6 ммоль) и ТЭА (720 мг, 7.2 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. В полученную смесь добавляли 30 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2), органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 900 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 344.1.

Получение соединения 4f. В 5 мл ДМФА перемешивали соединение 4e (900 мг, 2.4 ммоль), карбонат калия (1.08 г, 7.8 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (780 мг, 3.9 ммоль) при 60°C в течение 5 ч. В полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3), органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 120 мг продукта.

Получение соединения 4g. Соединение 4f (120 мг, 0.33 ммоль), уксусную кислоту (36 мг, 0.06 ммоль) и параформальдегид (100 мг, 1.1 ммоль) кипятили в толуоле 6 ч. Полученную смесь упаривали, в остаток добавляли 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3), органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 85 мг продукта.

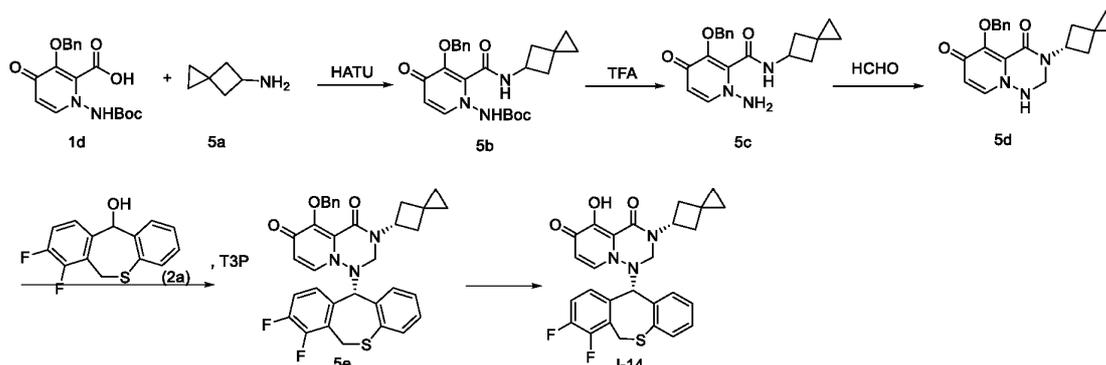
Получение соединения 4h. В 2 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 4g (85 мг, 0.23 ммоль) и соединения 2a (90 мг, 0.34 ммоль) при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток методом колоночной хроматографии, получая 20 мг продукта.

Получение соединений I-8. В 1 мл ДМА проводили реакцию соединения 4h (20 мг, 0.03 ммоль) и хлорида лития (50 мг, 1.18 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 3-4. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 5 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.02-7.12 (м, 5H), 6.85 (м, 1H), 6.77 (м, 1H), 5.81 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.43 (м, 1H), 5.20 (с, 1H), 5.10 (д, 1H, J=12.8 Гц), 4.25 (д, 1H, J=12.8 Гц), 4.06 (д, 2H, J=14 Гц), 3.31 (м, 1H), 2.73 (т, 2H, J=6.8 Гц), 1.95 (м, 1H), 0.89 (м, 2H), 0.56 (м, 2H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 528.1.

Вариант осуществления 5. Получение соединения I-14.



Получение соединения 5b. В ДХМ перемешивали соединение 1d (360 мг, 1 ммоль), соединение 5a (116 мг, 1.2 ммоль), ТЭА (303 мг, 3.0 ммоль) и HATU (570 мг, 1.5 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, затем разделяли остаток методом колоночной хроматографии, получая 320 мг белого твердого вещества.

Получение соединения 5c. Соединение 5b (320 мг, 0.73 ммоль) растворяли в 4 мл ДХМ, добавляли 1 мл ТФУК и проводили реакцию при 0°C в течение 6 ч. Полученную смесь сушили, добавляли 1 н. раствор NaOH, доводя реакцию среды до щелочной, и экстрагировали смесью дихлорметан/иPrOH. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 195 мг маслянистого продукта, который напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 5d. Соединение 5c (195 мг, 0.57 ммоль) растворяли в 5 мл толуола, добавляли 30 мг параформальдегид и 100 мг уксусной кислоты, затем проводили реакцию при 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь упаривали и разделяли методом тонкослойной хроматографии, получая 130 мг продукта.

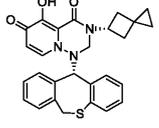
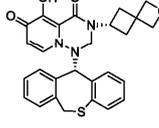
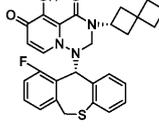
Получение соединения 5e. В растворе ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 5d (130 мг, 0.37 ммоль) и соединения 2a (114 мг, 0.5 ммоль) при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 130 мг продукта.

Получение соединения I-14. В 1 мл ДМА проводили реакцию соединения 5e (130 мг, 0.23 ммоль) и хлорида лития (50 мг, 1.18 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 3-4. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 35 мг продукта.

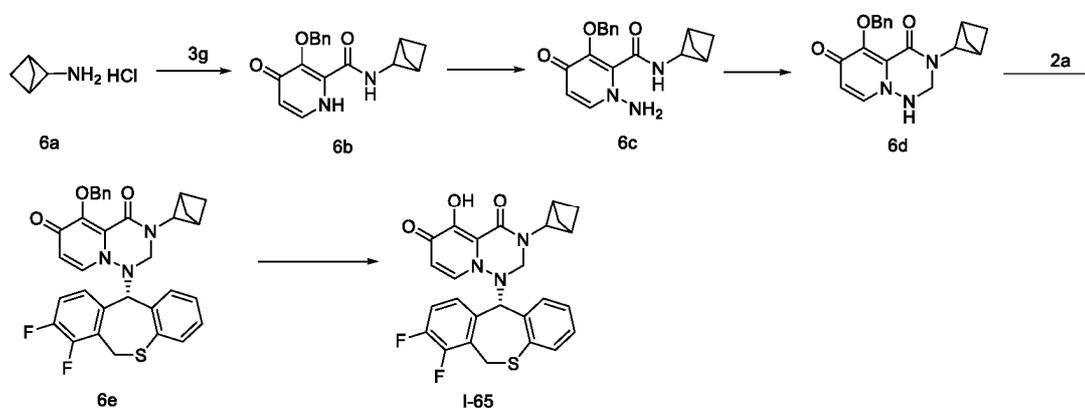
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.03-7.11 (м, 4H), 6.94 (м, 1H), 6.82 (м, 1H), 6.67 (м, 1H), 5.78 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.43 (д, 1H, J=12.8 Гц), 5.19 (т, 1H, J=7.6 Гц), 5.12 (с, 1H), 4.93 (д, 1H, J=13.2 Гц), 4.56 (д, 1H,

$J=13.6$ Гц), 4.08 (д, 1H, $J=14$ Гц), 2.24 (м, 1H), 2.13 (м, 3H), 0.54 (т, 2H, $J=8.0$ Гц), 0.34 (м, 2H);
ESI-MS m/z (M+H)⁺ 508.2.

По аналогичным методикам были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ((M+H) ⁺)	Чистота
I-9		472.2	96%
I-10		488.2	93%
I-21		504.2	95%

Вариант осуществления 6. Получение соединения I-65.



Получение соединения 6b. В 5 мл дихлорметана перемешивали соединение 6a (600 мг, 2.13 ммоль), соединение 3g (280 мг, 2.34 ммоль), НАТУ (1.21 г, 3.20 ммоль) и ТЭА (850 мг, 8.5 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 455 мг продукта.

Получение соединения 6c. В 15 мл ДМФА перемешивали соединение 6b (455 мг, 1.46 ммоль), карбонат калия (543 мг, 4.38 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (392 мг, 2.19 ммоль) при комнатной температуре 16 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 200 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326.1

Получение соединения 6d. Соединение 6c (200 мг, 0.62 ммоль), уксусную кислоту (200 мг, 3.3 ммоль) и параформальдегид (18 мг, 0.62 ммоль) кипятили в 10 мл толуола 2 часа. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, в остаток добавляли 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 190 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338.1

Получение соединения 6e. В 3 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 6d (190 мг, 0.56 ммоль) и соединения 2a (223 мг, 0.84 ммоль) при 100°C в течение 1.5 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 227 мг продукта.

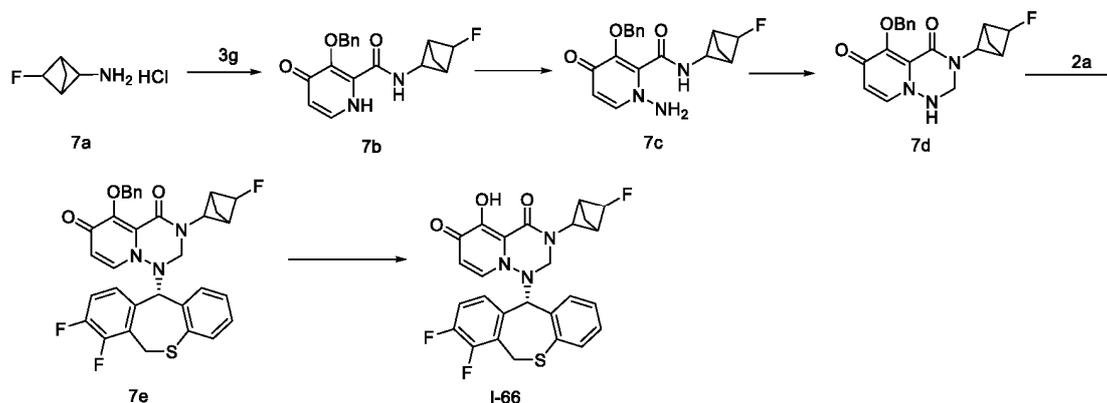
Получение соединения I-65. В 5 мл ДМА проводили реакцию соединения 6e (227 мг, 0.4 ммоль) и хлорида лития (86 мг, 2.0 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 100 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.10 (м, 3H), 6.99 (м, 2H), 6.84 (м, 1H), 6.70 (м, 1H), 5.75 (д, 1H,

$J=7.6$ Гц), 5.40 (д, 1H, $J=15.2$), 5.14 (с, 1H), 4.82 (д, 1H, $J=12.8$ Гц), 4.25 (д, 1H, $J=12.8$ Гц), 4.04 (д, 1H, $J=14.0$ Гц), 3.76 (м, 3H), 2.98 (м, 2H), 2.54 (с, 1H), 2.05-2.15 (м, 6H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 494.1.

Вариант осуществления 7. Получение соединения I-66.



Получение соединения 7b. В 10 мл дихлорметана перемешивали соединение 7a (250 мг, 1.82 ммоль), соединение 3g (465 мг, 1.65 ммоль), НАТУ (941 мг, 2.48 ммоль) и ТЭА (660 мг, 6.6 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 430 мг продукта.

Получение соединения 7с. В 15 мл ДМФА перемешивали соединение 7b (430 мг, 1.30 ммоль), карбонат калия (538 мг, 3.9 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (391 мг, 1.96 ммоль) при комнатной температуре 16 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 220 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 344.1

Получение соединения 7d. Соединение 7с (220 мг, 0.64 ммоль), уксусную кислоту (200 мг, 3.3 ммоль) и параформальдегид (20 мг, 0.64 ммоль) кипятили в 10 мл толуола 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, в остаток добавляли 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 165 мг продукта.

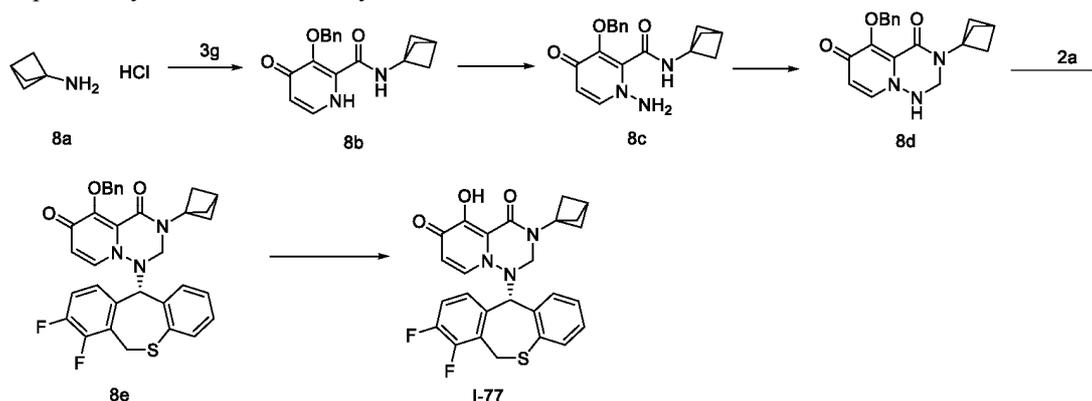
ESI-MS m/z (M+H)⁺ 356.1

Получение соединения 7e. В 3 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 7d (165 мг, 0.46 ммоль) и соединения 2a (184 мг, 0.70 ммоль) при 100°C в течение 1.5 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 100 мг продукта.

Получение соединения I-66. В 3 мл ДМА проводили реакцию соединения 7e (100 мг, 0.17 ммоль) и хлорида лития (35 мг, 0.83 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 45 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.11 (м, 3H), 6.96 (м, 1H), 6.82 (м, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.98 (д, 1H, $J=9.2$ Гц), 5.39 (м, 1H), 5.02-5.12 (м, 2H), 4.23 (д, 1H, $J=12.8$ Гц), 4.06 (д, 1H, $J=14.0$ Гц), 2.39-2.49 (м, 5H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 512.1.

Вариант осуществления 8. Получение соединения I-77.



Получение соединения 8b. В 10 мл дихлорметана перемешивали соединение 8a (250 мг, 2.5 ммоль), соединение 3g (705 мг, 2.5 ммоль), НАТУ (1.19 г, 3.1 ммоль) и ТЭА (1.01 г, 10.5 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 780 мг продукта.

Получение соединения 8с. В 10 мл ДМФА перемешивали соединение 8b (780 мг, 2.5 ммоль), карбонат калия (1.04 г, 7.5 ммоль) и 2,4-динитрофенилгидроксиламин (752 мг, 3.8 ммоль) при комнатной температуре 16 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 390 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326.1.

Получение соединения 8d. Соединение 8с (390 мг, 1.2 ммоль), уксусную кислоту (500 мг, 8.3 ммоль) и параформальдегид (36 мг, 1.2 ммоль) кипятили в 10 мл толуола 2 часа. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, в остаток добавляли 10 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли на пластине с силикагелем, получая 280 мг продукта.

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338.1

Получение соединения 8e. В 1.5 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 8d (99 мг, 0.30 ммоль) и соединения 2a (117 мг, 0.45 ммоль) при 100°C в течение 1.5 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 150 мг продукта.

Получение соединения I-77. В 3 мл ДМА проводили реакцию соединения 8e (150 мг, 0.26 ммоль) и хлорида лития (70 мг, 1.66 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 75 мг продукта.

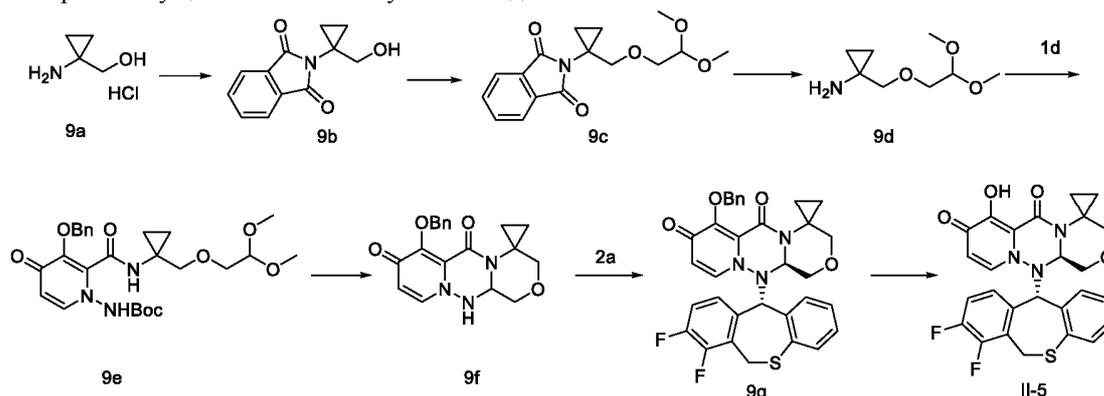
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.13-7.14 (м, 3H), 7.1-7.03 (д, 2H, J=8.0), 6.84-6.88 (м, 1H), 6.70-6.72 (д, 1H, J=8.0), 5.81-5.83 (д, 1H, J=8.0), 5.42-5.44 (м, 1H), 5.15 (с, 1H), 4.84-4.87 (м, 1H), 4.29-4.32 (м, 1H), 4.06-4.09 (м, 1H), 2.09-2.19 (м, 7H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 494.1.

По аналогичной методике были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ([M+H] ⁺)	Чистота
I-69		458.2	95%
I-81		476.1	94%
I-83		476.2	97%
I-85		476.2	97%
I-89		492.1	96%

Вариант осуществления 9. Получение соединения II-5.



Получение соединения 9b. В смеси ДМФА (7.5 мл) и толуола (7.5 мл) проводили реакцию соединения 9a (250 мг, 2.02 ммоль), фталевого ангидрида (300 мг, 2.02 ммоль), триэтиламина (408 мг, 4.04 ммоль) при 130°C в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли воду, перемешивали 1 ч и фильтровали, получая 332 мг белого твердого вещества, которое напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 9c. Соединение 9b (332 мг, 1.53 ммоль) и диметилацеталь бромацетальдегида (517 мг, 3.06 ммоль) растворяли в 15 мл ДМА, нагревали до 40°C, затем добавляли трет-бутоксид калия (294 мг, 3.06 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды, гася реакцию, добавляли ледяную уксусную кислоту, доводя pH 3-4, экстрагировали этилацетатом, сушили, упаривали, и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 265 мг продукта.

Получение соединения 9d. Соединение 9c (265 мг, 0.87 ммоль) растворяли в 30 мл метанола, добавляли 2 г гидразин гидрата, и полученную смесь выдерживали при 75°C в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат упаривали и растирали в диэтиловом эфире. Полученную смесь фильтровали, и фильтрат сушили, получая 96 мг сырого продукта. Его использовали напрямую в следующей стадии.

Получение соединения 9e. В ДХМ перемешивали соединение 1d (137 мг, 0.38 ммоль), соединение 9d (96 мг, 0.55 ммоль), ТЭА (115 мг, 1.14 ммоль) и НАТУ (289 мг, 0.76 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, затем разделяли остаток методом колоночной хроматографии, получая 155 мг продукта.

Получение соединения 9f. К соединению 9e (155 мг, 0.3 ммоль) добавляли 18 мл ацетонитрила и 3 мл воды, полученную смесь нагревали до 60°C, по каплям добавляли метансульфокислоту (8 мг, 0.9 ммоль) и перемешивали 6 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. В полученную смесь добавляли водный раствор бикарбоната натрия до слабощелочной реакции, упаривали и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили, упаривали и разделяли на пластине с силикагелем, получая 60 мг белого твердого вещества.

Получение соединения 9g. В растворе ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 9f (60 мг, 0.17 ммоль) и соединения 2a (69 мг, 0.26 ммоль) при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на хиральной колонке, получая 15 мг продукта.

Получение соединения II-5. В 1 мл ДМА проводили реакцию соединения 9g (15 мг, 0.025 ммоль) и хлорида лития (10 мг, 0.24 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 3-4. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 5 мг продукта.

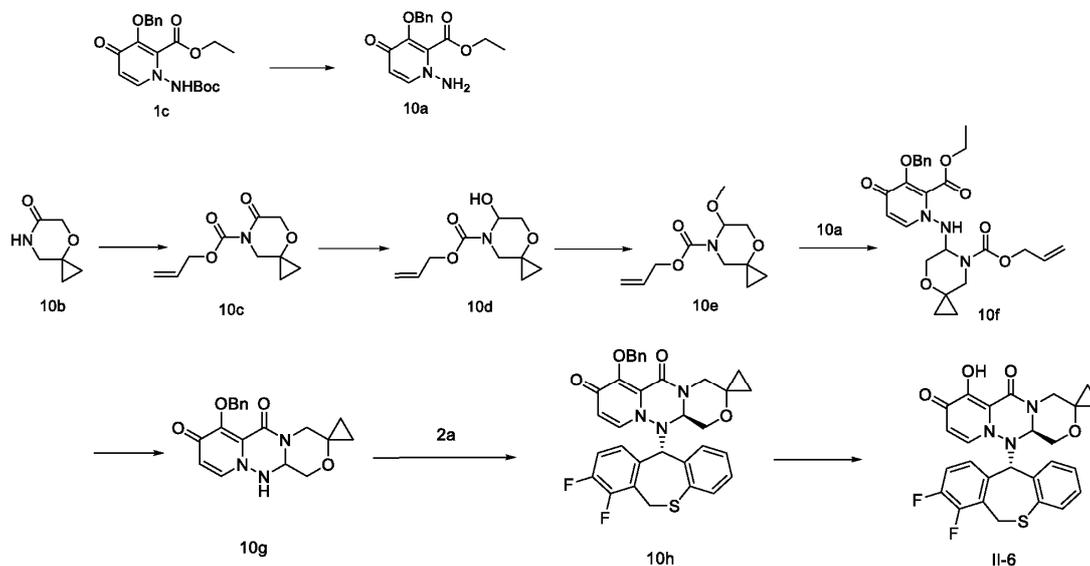
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28-7.34 (м, 1H), 7.09-7.16 (м, 2H), 6.83-7.01 (м, 2H), 6.66-6.68 (д, 1H, J=8.0); 6.56-6.59 (м, 1H), 5.77-5.90 (м, 1H), 5.28-5.37 (м, 1H), 5.02-5.18 (м, 1H), 4.61-4.71 (м, 1H), 3.91-4.17 (м, 3H), 3.59-3.68 (м, 1H), 2.95-3.07 (м, 1H), 0.23-0.89 (м, 4H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510.1.

По аналогичной методике были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ($[M+H]^+$)	Чистота
II-1		474.2	95%
II-8		528.1	94%
II-9		492.1	94%
II-13		492.1	95%
II-17		492.1	96%

Вариант осуществления 10. Получение соединения II-6.



Получение соединения 10a. Соединение 1c (388 мг, 1 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана, добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 3 н. раствор гидроксида натрия, доводя pH до 9-10. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 270 мг твердого вещества, которое напрямую использовали в следующей стадии.

Получение соединения 10c. Соединение 10b (1.0 г, 7.8 ммоль) растворяли в 10 мл безводного тетрагидрофурана, затем атмосферу в колбе трижды заменяли на азот. Полученную смесь охлаждали до -78°C и медленно добавляли 2.5 М раствор н-бутиллития (3.1 мл, 7.8 ммоль) в инертной атмосфере азота. После добавления полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям аллил хлорформиат (0.94 г, 7.8 ммоль). После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, и ТСХ-мониторинг показал полное исчезновение исходного соединения. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, полу-

чая 1.65 г маслянистого продукта.

Получение соединения 10d. Соединение 10с (1.65 г, 7.8 ммоль) растворяли в 15 мл безводного тетрагидрофурана и медленно добавляли 1М раствор диизобутилалюминий гидрида (11.7 мл, 11.7 ммоль) при -78°C в инертной атмосфере азота. После добавления полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал полное исчезновение исходного соединения. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 1.57 г маслянистого продукта.

Получение соединения 10е. Соединение 10d (1.57 г, 7.4 ммоль) растворяли в 15 мл метанола и добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоты (140 мг, 0.74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал полное исчезновение исходного соединения. В полученную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до нейтрального значения pH, затем упаривали. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии, получая 0.86 г желтого маслянистого продукта.

Получение соединения 10f. Соединение 10а (270 мг, 0.94 ммоль) и соединение 10е (255 мг, 1.13 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила. В инертной атмосфере азота и при -20°C добавляли по каплям 1М раствор тетраоксида олова в дихлорметане (1.4 мл, 1.41 ммоль). После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. В полученную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, перемешивали 30 мин и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 428 мг сырого продукта.

Получение соединения 10g. Соединение 10f (428 мг, 0.89 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (104 мг, 0.09 ммоль) и морфолин (774 мг, 8.9 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, и остаток разделяли методом колоночной хроматографии, получая 216 мг продукта.

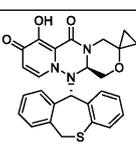
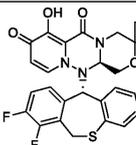
Получение соединения 10h. В 3 мл раствора ТЗР в этилацетате, проводили реакцию соединения 10g (216 мг, 0.61 ммоль) и соединения 2а (242 мг, 0.92 ммоль) при 100°C в течение 3 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток методом колоночной хроматографии, получая 200 мг сырого продукта, который разделяли на хиральной колонке, получая 40 мг продукта.

Получение соединения II-6. В 1 мл ДМА проводили реакцию соединения 10h (40 мг, 0.067 ммоль) и хлорида лития (20 мг, 0.48 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции полученную смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 3-4. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 25 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.05-7.15 (м, 5H), 6.85 (м, 1H), 6.70 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.78 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.3 (м, 2H), 4.69 (д, 1H, J=6.8 Гц), 4.17 (д, 1H, J=14 Гц), 4.09 (д, 1H, J=14 Гц), 3.90 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.44 (д, 1H, J=15.2 Гц), 0.95 (м, 1H), 0.74 (м, 3H);

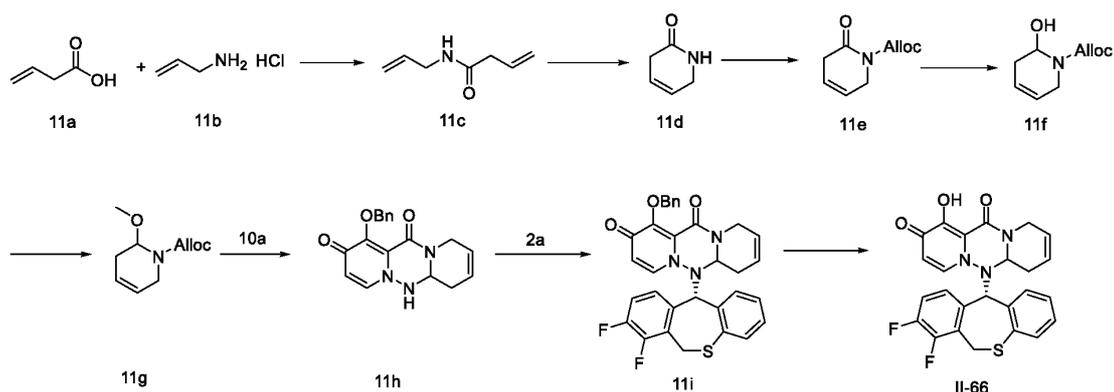
ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510.1.

По аналогичной методике были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ([M+H] ⁺)	Чистота
II-2		474.2	95%
II-7		526.2	94%

II-10		492.1	95%
II-14		492.1	96%
II-18		492.1	95%
II-22		508.1	96%
II-29		528.1	96%

Вариант осуществления 11. Получение соединения II-66.



Получение соединения 11c. В 100 мл дихлорметана перемешивали соединение 11a (5.00 г, 58 ммоль) соединение 11b (5.98 г, 64 ммоль), НАТУ (33.0 г, 87 ммоль) и DIPEA (30 мл, 174 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, в полученную смесь добавляли 100 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 6.0 г продукта.

Получение соединения 11d. Соединение 11c (1.00 г, 8.0 ммоль) растворяли в 240 мл дихлорметана, затем добавляли катализатор Граббса II (260 мг, 0.32 ммоль) и кипятили 12 ч в инертной атмосфере азота. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, полученную смесь упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 150 мг продукта.

Получение соединения 11e. Соединение 11d (150 мг, 1.54 ммоль) растворяли в 4 мл безводного тетрагидрофурана и заменяли атмосферу на азот трехкратной откачкой. Полученную смесь охлаждали до -78°C и медленно добавляли 2.5 М раствор *n*-бутиллития (0.62 мл, 1.54 ммоль) в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем добавляли по каплям аллил хлорформат (186 мг, 1.54 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, и ТСХ показал завершение реакции. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 235 мг маслянистого продукта.

Получение соединения 11f. Соединение 11e (235 мг, 1.3 ммоль) растворяли в 3 мл безводного тетрагидрофурана и медленно добавляли 1М раствор диизобутилалюминий гидрида (1.7 мл, 1.7 ммоль) при -78°C в инертной атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ТСХ показал завершение реакции. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор тар-

трата калия-натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 200 мг маслянистого продукта.

Получение соединения 11g. Соединение 11f (200 мг, 1.1 ммоль) растворяли в 3 мл метанола, добавляли моногидрат п-толуолсульфокислоты (21 мг, 0.11 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. ТСХ показал завершение реакции. В полученную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до нейтрального значения pH и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 180 мг маслянистого продукта.

Получение соединения 11h. Соединение 11g (180 мг, 0.65 ммоль) и соединение 10a (150 мг, 0.75 ммоль) растворяли в 15 мл ацетонитрила. В инертной атмосфере азота и при -20°C добавляли по каплям 1M раствор тетраоксида олова в дихлорметане (0.95 мл, 0.95 ммоль). После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч.

В полученную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, перемешивали 30 мин и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали, получая 300 мг твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в 5 мл тетрагидрофурана, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (55 мг, 0.065 ммоль) и морфолин (5 г, 55 ммоль) и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась. Полученную смесь упаривали, и остаток разделяли методом колоночной хроматографии, получая 150 мг продукта.

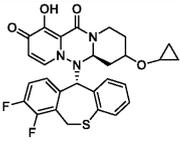
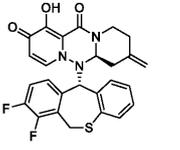
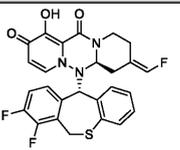
Получение соединения 11i. В 3 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 11h (70 мг, 0.22 ммоль) и соединения 2a (86 мг, 0.32 ммоль) при 100°C в течение 1.5 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток методом колоночной хроматографии, получая 100 мг сырого продукта.

Получение соединения II-66. В 3 мл ДМА проводили реакцию соединения 11i (100 мг, 0.18 ммоль) и хлорида лития (37 мг, 0.88 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2 н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 3-4. Полученную смесь фильтровали, и твердый осадок сушили в вакууме, получая 30 мг продукта.

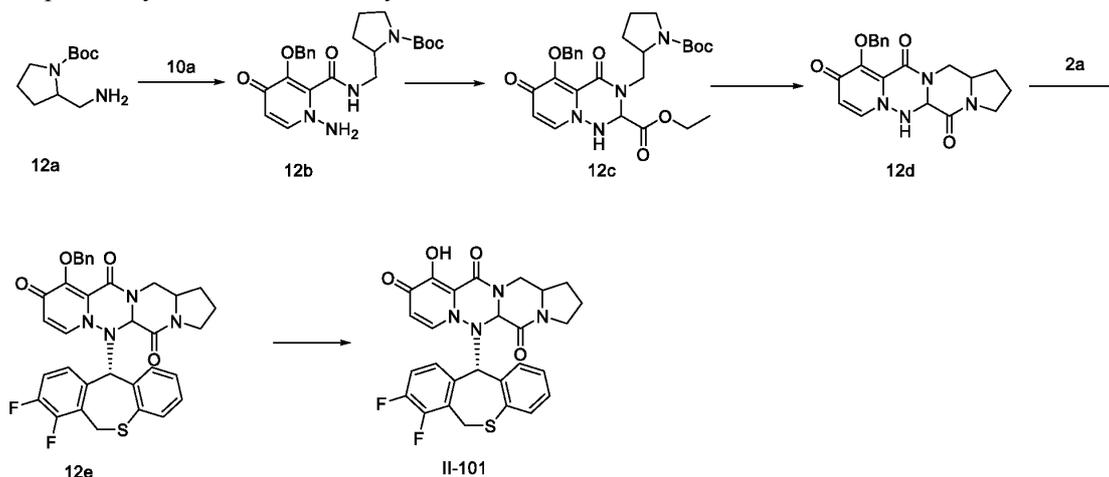
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.28 (д, 2H, J=8.0 Гц), 7.21 (м, 1H), 7.05-7.15 (м, 5H), 6.98-7.01 (м, 1H), 6.91 (кв, 1H, J=8.4 Гц), 6.85 (м, 1H), 6.69 (м, 1H), 6.63 (м, 1H), 5.88 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.78 (д, 1H, J=7.6 Гц), 5.69 (м, 4H), 5.46 (м, 1H), 5.32 (м, 1H), 5.28 (с, 1H), 5.15 (с, 1H), 5.03 (м, 2H), 4.62 (дд, 1H, J=3.6, 11.2 Гц), 4.49 (дд, 1H, J=4.0, 10.8 Гц), 4.07 (т, 2H, J=14.4 Гц), 3.44 (д, 1H, J=18.8 Гц), 3.27 (м, 1H), 2.57 (м, 2H), 2.30 (м, 2H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 480.1.

По аналогичной методике были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ([M+H] ⁺)	Чистота
II-34		538.2	96%
II-65		494.1	94%
II-67		512.2	93%

Вариант осуществления 12. Получение соединения II-101.



Получение соединения 12b. В 10 мл тетрагидрофурана перемешивали соединение 12a (520 мг, 2.6 ммоль), соединение 10a (570 мг, 2.0 ммоль) и DBU (490 мг, 3.3 ммоль) при 55°C в течение ночи. Полученную смесь упаривали, добавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 720 мг продукта.

Получение соединения 12c. Соединение 12b (720 мг, 1.6 ммоль), этил глиоксалат (50%-ный раствор в толуоле, 1.66 г, 8.3 ммоль) и уксусную кислоту (20 мг, 0.3 ммоль) кипятили в 10 мл толуола 6 ч. После окончания реакции полученную смесь разбавляли 30 мл этилацетата и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы сушили и упаривали, получая сырой продукт, который разделяли методом колоночной хроматографии, получая 450 мг продукта.

Получение соединения 12d. Соединение 12c (400 мг, 0.76 ммоль) растворяли в 15 мл дихлорметана, добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь сушили и добавляли 10 мл воды, охлаждали в ледяной бане, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 9-10 и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор экстрагировали дихлорметаном, органические фазы сушили и разделяли на пластине с силикагелем, получая 150 мг продукта.

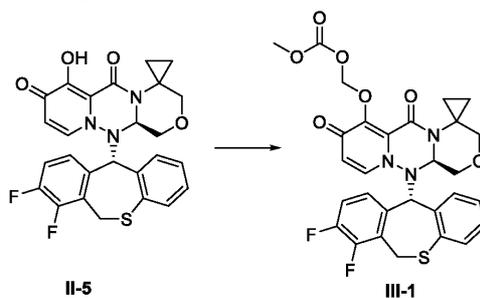
Получение соединения 12e. В 6 мл раствора ТЗР в этилацетате проводили реакцию соединения 12d (150 мг, 0.39 ммоль) и соединения 2a (156 мг, 0.59 ммоль) при 100°C в течение 1.5 ч в герметично закрытом реакторе. Полученную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и упаривали, затем разделяли остаток на пластине с силикагелем, получая 100 мг продукта.

Получение соединения I-101. В 1 мл ДМА проводили реакцию соединения 12e (100 мг, 0.16 ммоль) и хлорида лития (35 мг, 0.83 ммоль) при 100°C в течение 3 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и добавляли 2н. раствор хлористоводородной кислоты, доводя pH до 5-6. Полученную смесь фильтровали и твердый осадок сушили в вакууме, получая 27 мг продукта.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.72 (д, 1H, J=6.0 Гц), 7.30 (м, 1H), 7.10-7.17 (м, 2H), 6.85-7.02 (м, 2H), 6.66-6.78 (м, 1H), 6.38-6.51 (м, 1H), 6.19 (д, 1H, J=6.0 Гц), 5.09 (м, 1H), 4.74 (м, 1H), 4.55 (м, 1H), 4.42 (м, 1H), 3.84-4.00 (м, 2H), 3.73 (м, 2H), 3.60 (м, 2H), 3.40 (м, 2H), 2.88 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.52 (м, 2H);

ESI-MS m/z (M+H)⁺ 537.2.

Вариант осуществления 13. Получение соединения III-1.



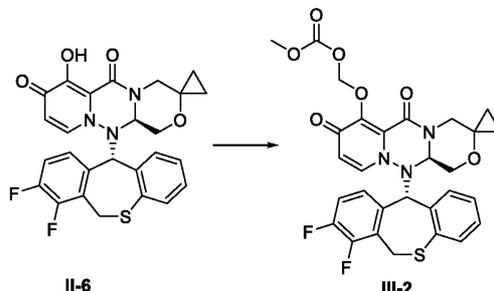
Получение соединения III-1. В 1 мл N,N-диметилацетамида проводили реакцию соединения II-5 (50 мг, 0.1 ммоль), хлорметил метилкарбоната (25 мг, 0.2 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0.2 ммоль) и иодида калия (3 мг, 0.02 ммоль) при 60°C в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, смесь гасили добавлением воды. Добавляли 1н. соляную кислоту, доводя pH до 3-4. Отфильтровывали

вали твердый осадок, сушили и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 48 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.37-7.44 (м, 2H), 7.13-7.18 (м, 2H), 7.10 (м, 1H), 6.93 (м, 1H), 6.85 (т, 1H, $J=7.6$ Гц), 5.75 (м, 1H), 5.70 (м, 1H), 5.66 (м, 2H), 5.43 (д, 1H, $J=14.8$ Гц), 4.43 (дд, 1H, $J=2.4, 9.6$ Гц), 4.10 (дд, 1H, $J=2.8, 10.8$ Гц), 4.07 (д, 1H, $J=14.4$ Гц), 3.75 (д, 1H, $J=12.0$ Гц), 3.72 (с, 3H), 3.44 (м, 1H), 3.02 (д, 1H, $J=11.2$ Гц), 1.76 (м, 1H), 1.13 (м, 1H), 0.48 (м, 1H), 0.24 (м, 1H);

ESI-MS m/z (M+H) $^+$ 598.1.

Вариант осуществления 14. Получение соединения III-2.

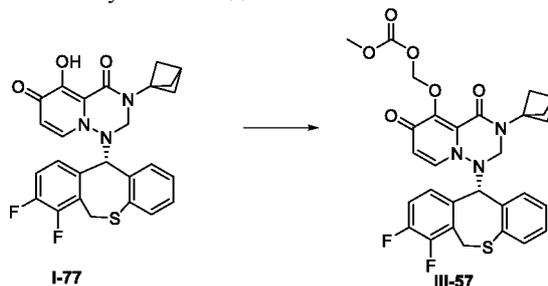


Получение соединения III-2. В 1 мл N,N-диметилацетамида проводили реакцию соединения II-6 (40 мг, 0.08 ммоль), хлорметил метилкарбоната (25 мг, 0.2 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0.2 ммоль) и иодида калия (3 мг, 0.02 ммоль) при 60°C в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, смесь гасили добавлением воды. Добавляли 1н. соляную кислоту, доводя pH до 3-4. Отфильтровывали твердый осадок, сушили и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 35 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.40-7.42 (м, 2H), 7.25 (д, 1H, $J=7.6$ Гц), 7.15 (м, 1H), 7.10 (м, 1H), 7.00 (д, 1H, $J=7.2$ Гц), 6.84 (т, 1H, $J=7.6$ Гц), 5.75 (м, 4H), 5.43 (д, 1H, $J=16.4$ Гц), 4.57 (дд, 1H, $J=3.2, 9.6$ Гц), 3.96-4.03 (м, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.51 (т, 1H, $J=10.0$ Гц), 3.41 (с, 1H), 0.75 (т, 2H, $J=8.4$ Гц), 0.50 (м, 2H);

ESI-MS m/z (M+H) $^+$ 598.1.

Вариант осуществления 15. Получение соединения III-57.

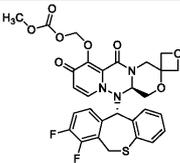
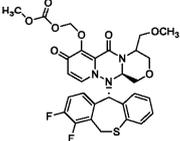
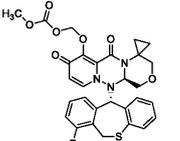
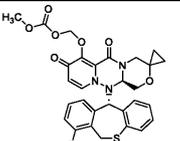
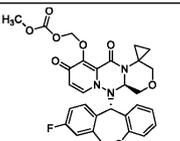
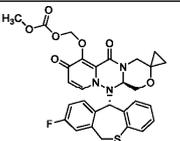
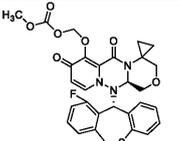


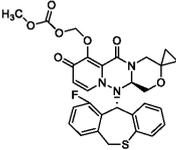
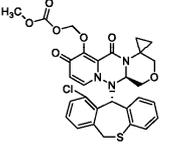
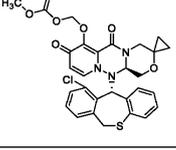
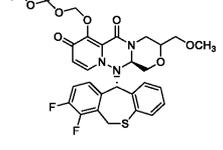
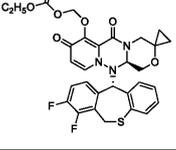
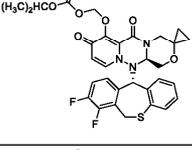
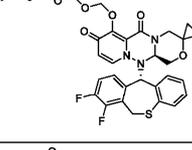
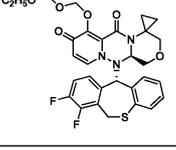
Получение соединения III-57. В 1 мл N,N-диметилацетамида проводили реакцию соединения I-77 (49 мг, 0.1 ммоль), хлорметил метилкарбоната (25 мг, 0.2 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0.2 ммоль) и иодида калия (3 мг, 0.02 ммоль) при 60°C в течение 5 ч. ТСХ-мониторинг показал, что реакция закончилась, смесь гасили добавлением воды. Добавляли 1н. соляную кислоту, доводя pH до 3-4. Отфильтровывали твердый осадок, сушили и разделяли методом колоночной хроматографии, получая 43 мг продукта.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.40 (м, 2H), 7.16 (м, 3H), 6.91 (м, 2H), 5.83 (д, 1H, $J=7.2$ Гц), 5.74 (м, 1H), 5.57 (м, 1H), 5.44 (м, 1H), 5.29 (с, 1H), 4.94 (д, 1H, $J=13.6$ Гц), 4.21 (д, 1H, $J=14.4$ Гц), 3.74 (с, 3H), 2.45 (с, 1H), 2.05 (м, 4H), 1.93 (м, 2H);

ESI-MS m/z (M+H) $^+$ 582.1.

По аналогичной методике были синтезированы следующие соединения.

Соединение	Структура	LCMS ([M+H] ⁺)	Чистота
III-3		614.2	93%
III-4		616.2	97%
III-5		580.2	95%
III-6		580.2	95%
III-9		580.2	94%
III-10		580.2	95%
III-17		580.2	95%

III-18		580.2	97%
III-21		596.2	96%
III-22		596.2	95%
III-33		616.2	94%
III-50		612.2	96%
III-51		626.2	97%
III-52		640.2	97%
III-54		612.2	96%

III-56		640.2	95%
III-59		564.2	95%
III-61		564.2	96%
III-66		596.2	95%
III-67		610.2	94%
IV-1		604.2	93%
IV-3		780.2	95%
IV-9		620.5	93%
IV-10		620.5	92%
IV-11		796.2	96%
IV-12		796.2	95%

Вариант осуществления 16. Исследование биоактивности и цитотоксичности *in vitro*.

Протестированные соединения. Соединения по настоящему изобретению: соединение I-1, соединение I-5, соединение I-7, соединение I-8, соединение I-9, соединение I-10, соединение I-14, соединение I-21, соединение I-65, соединение I-66, соединение I-69, соединение I-77, соединение I-81, соединение I-83, соединение I-85, соединение I-89, соединение II-1, соединение II-2, соединение II-5, соединение II-6, соединение II-7, соединение II-8, соединение II-9, соединение II-10, соединение II-13, соединение II-14, соединение II-17, соединение II-18, соединение II-22, соединение II-29, соединение II-34, соединение II-65, соединение II-66, соединение II-67, соединение II-101; контрольные соединения: VX-787, балоксавир кислота.

Методика тестирования при анализе биоактивности *in vitro*. Клетки MDCK высевали в 384-луночный планшет для выращивания культур клеток с плотностью 2000 клеток на лунку, и затем инкубировали при 37°C в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂. На следующий день разводили соединения и добавляли их в лунки (3-кратные разведения, 8 тестовых концентраций), затем добавляли штамм вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1) в клетки с культурами клеток в количестве 2*TCID₅₀ на лунку, при этом финальная концентрация ДМСО в среде составляла 0.5%. Планшет с культурами клеток инкубировали при 37°C в течение 5 дней в инкубаторе с 5% CO₂. После 5 дней инкубирования измеряли жизнеспособность клеток с помощью набора для определения доли жизнеспособных клеток ССК8. Полученные данные обрабатывали методами нелинейного анализа по показателям коэффициента ингибирования и цитотоксичности соединений, используя программу GraphPad Prism, вычисляя значения EC₅₀ (см. результаты в табл. 1).

Методика исследования цитотоксичности: Анализ цитотоксичности и тестирование противовирусной активности соединений проводили параллельно, за исключением отсутствия вируса, все остальные условия эксперимента совпадали с тестированием противовирусной активности. После 5 дней инкубирования измеряли жизнеспособность клеток с помощью набора для определения доли жизнеспособных клеток ССК8. Полученные данные использовали для вычисления цитотоксичности соединения (CC₅₀) (см. результаты в табл. 1).

Таблица 1

Цитотоксичность и ингибирующая активность соединений в отношении вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1)

Результаты (нМ)								
Соед.	EC ₅₀	CC ₅₀	Соед.	EC ₅₀	CC ₅₀	Соед.	EC ₅₀	CC ₅₀
I-1	0.50	>1000	I-81	0.19	>1000	II-13	0.38	>1000
I-5	0.44	>1000	I-83	0.21	>1000	II-14	0.31	>1000
I-7	0.83	>1000	I-85	0.18	>1000	II-17	0.26	>1000
I-8	0.75	>1000	I-89	0.17	>1000	II-18	0.28	>1000
I-9	0.40	>1000	II-1	0.45	>1000	II-22	0.36	>1000
I-10	0.70	>1000	II-2	0.51	>1000	II-29	0.57	>1000
I-14	0.32	>1000	II-5	0.22	>1000	II-34	0.39	>1000
I-21	0.60	>1000	II-6	0.26	>1000	II-65	0.45	>1000
I-65	0.37	>1000	II-7	0.93	>1000	II-66	0.18	>1000
I-66	0.58	>1000	II-8	0.47	>1000	II-67	0.48	>1000
I-69	0.35	>1000	II-9	0.28	>1000	II-101	0.94	>1000
I-77	0.16	>1000	II-10	0.24	>1000	VX-787	1.4	>100
Балоксавир кислота	1.4	>1000						

Полученные результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению имеют более высокую активность против H1N1 и обладает более низкой цитотоксичностью в сравнении с контрольными соединениями.

Вариант осуществления 17. Исследование фармакокинетики у крыс Внутривенная инъекция: аккуратно отвешивали около 2 мг соединения II-5, соединения II-6 и соединения I-77 и добавляли нужное количество ДМА, затем перемешивали на вихревой мешалке до получения прозрачного раствора. Добавляли нужный объем 30%-ного водного раствора Solutol HS-15 и насыщенного раствора хлорида натрия, перемешивали на вихревой мешалке, при этом соотношение ДМА 30% Solutol HS-15: раствор NaCl должно составлять 20:20:60 (об/об/об). Полученный раствор фильтровали, получая фармацевтический препарат с концентрацией 0.05 мг·мл⁻¹. Крысам линии SD делали однократную внутривенную инъекцию 0.25 мг·кг⁻¹ соединений II-5, II-6 и I-77. Отбирали 0.20 мл крови из яремной вены перед введением и затем через 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения, и помещали в пробирку с добавкой антикоагулянта ЭДТА-К₂. Сразу аккуратно отбирали пипеткой 150 мкл цельной крови и помещали в пробирку, в которую добавляли 450 мкл ацетонитрила для осаждения белков, пробирку перемешивали на вихревой мешалке и помещали в лед. Хранили в морозильнике с температурой -90~-60°C до проведения анализа данного биологического образца. Концентрацию соответствующего соединения в плазме крови крыс

линии SD определяли методом LC-MS/MS анализа. Соответствующие фармакокинетические параметры вычисляли по некомпартментной модели в программе Pharsight Phoenix 7.0. Полученные результаты представлены в табл. 2а.

Внутрижелудочное введение. Аккуратно взвешивали около 4 мг соединения III-2 и добавляли нужное количество PEG400, затем перемешивали на вихревой мешалке до получения прозрачного раствора. Добавляли нужный объем 30%-ного водного раствора Solutol HS-15 и насыщенного раствора хлорида натрия, перемешивали на вихревой мешалке, получая фармацевтический препарат с концентрацией $0.3 \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$, при этом соотношение PEG400:30% Solutol HS-15:раствор NaCl должно составлять 2:2:6 (об/об/об). Крысам линии SD однократно вводили перорально дозу $3.0 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ соединений III-2 и концентрацию соединения II-6 в плазме крови крыс линии SD определяли перед введением и затем через 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения. Полученные результаты представлены в табл. 2б.

Таблица 2а

Фармакокинетические (PK) параметры
(внутривенное введение) протестированных соединений

PK (внутривенно)	Соединение		
	II-5	II-6	I-77
$T_{1/2}$ (ч)	2.49	2.97	2.96
AUC_{0-t} ($\text{нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$)	187	276	307
CL ($\text{мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$)	20.9	13.6	13.0
Vd_{ss} ($\text{л}\cdot\text{кг}^{-1}$)	3.69	3.12	2.77

Таблица 2б

Фармакокинетические (PK) параметры (внутри-
желудочное введение) протестированных соединений

PK (внутрижелудочно)	Соединение
	III-2
$T_{1/2}$ (ч)	3.32
T_{max} (ч)	1.67
C_{max} ($\text{нг}\cdot\text{мл}^{-1}$)	253
AUC_{0-t} ($\text{нг}\cdot\text{ч}\cdot\text{мл}^{-1}$)	1377
F (%)	47.2

Представленные выше результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению имеют низкую скорость выведения из организма и большое время полужизни. Соединения по настоящему изобретению эффективны в качестве пролекарств и показывают высокую абсорбцию *in vivo*.

Вариант осуществления 18. Эффективность у мышей.

Самок мышей линии BALB/c заражали вирусом гриппа А (H1N1, A/WSN/33) путем интраназального введения, создавая мышиную модель инфекции вируса гриппа А (IAV). Носитель, соединение III-2 ($15 \text{ мг}/\text{кг}$) или осельтамивир фосфат ($15 \text{ мг}/\text{кг}$) вводили перорально два раза в сутки. Вес животных и статус выживаемости отслеживали ежедневно во время теста и на 5-й день некоторых животных умерщвляли в целях забора тканей легких для определения титра вируса, а оставшихся мышей использовали для мониторинга коэффициента выживаемости. Эффективность против вируса гриппа *in vivo* для протестированных соединений определяли по титру вируса в легочных тканях, изменению веса тела мышей и коэффициенту выживаемости.

Титр вируса в легочной ткани. На 5-й день после инфицирования вирусом средний титр вируса в легочной ткани мышей из контрольной группы (на носителе) достиг $7.20 \text{ Log } 10$ (число бляшек на грамм легочной ткани), при этом средний титр вируса в легочной ткани мышей в группе на осельтамивир фосфате составлял $3.74 \text{ Log } 10$ (число плашек на грамм легочной ткани). По сравнению с группой на носителе, осельтамивир фосфат в значительной степени ингибирует репликацию вирусов в мышах, и средний титр вируса снизился до $3.46 \text{ Log } 10$ (число бляшек на грамм легочной ткани), и разница имела высокую статистическую достоверность ($p < 0.01$) между результатами, демонстрируя ожидаемую эффективность; средний титр вируса в легочной ткани мышей на 5-й день после введения тестируемого соединения III-2 составил $3.28 \text{ Log } 10$ (число бляшек на грамм легочной ткани), и, по сравнению с группой на носителе, тестируемое соединение в значительной степени ингибирует репликацию вирусов в мышах, и средний титр вируса снизился до $3.92 \text{ Log } 10$ (число бляшек на грамм легочной ткани), при этом разница имела экстремально высокую статистическую достоверность ($p < 0.001$) между результатами, что превосходит

результаты контрольного соединения - осельтамивира фосфата (табл. 3).

Таблица 3

Группа	Титр вируса гриппа Log10 (число бляшек на грамм легочной ткани)	Статистический анализ (В сравнении с группой на растворителе)	
		Среднее различие	Статистическое различие
Растворитель	7.20±0.1024	-	-
Осельтамивир фосфат	3.74±0.5205	3.46	** (p<0.01)
Соединение III-2	3.28±0.2813	3.92	*** (p<0.001)

** p<0.01 означает очень значительное различие;

*** p<0.001 означает экстремально значительное различие.

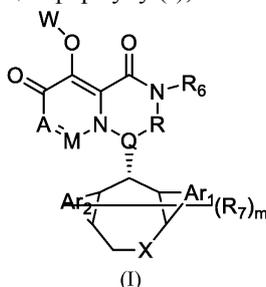
Изменение веса тела и анализ результатов. Мыши в контрольной группе на носителе продемонстрировали значительную потерю веса тела на 3-й день после заражения и затем продолжали терять вес или даже погибали; вес мышей в группе на осельтамивир фосфате и соединении III-2 оставался стабильным на протяжении всего эксперимента, не показывая заметного снижения, и мыши демонстрировали хорошее состояние здоровья.

Коэффициент выживаемости и анализ результатов. Мыши в контрольной группе на носителе начинали гибнуть на 7-й день после заражения, и на 10-й день все мыши погибли или были усыплены из-за потери веса до нижнего гуманного предела, коэффициент выживаемости составил 0%; мыши в группе на осельтамивир фосфате и в группе на соединении III-2 оставались здоровыми на протяжении всего эксперимента, и все животные дожили до заранее определенной конечной точки с коэффициентом выживаемости 100%, что показывает прекрасную эффективность против вируса гриппа *in vivo*.

Приведенное выше описание вариантов осуществления дано исключительно для помощи в понимании способа и ключевой концепции по настоящему изобретению. Следует отметить, что квалифицированный специалист в данной области способен осуществить различные модификации и улучшения в настоящем изобретении, не выходя за рамки технического принципа по настоящему изобретению, и эти улучшения и модификации также входят в объем защиты по настоящему изобретению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пиридиновое производное, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль



где (1) A выбран из N или CR₁, причем R₁ выбран из атома водорода, галогена или C₁₋₆ гидрокарбила;
 (2) M выбран из N или CR₂, причем R₂ выбран из атома водорода, гидроксигруппы, C₁₋₆ гидрокарбила или C₁₋₆ гидрокарбильокси;
 (3) Q выбран из N или CR₃, причем R₃ выбран из атома водорода или C₁₋₆ гидрокарбила;
 (4) R выбран из NH или CR₄R₅, причем R₄ и R₅ независимо выбраны из атома водорода или C₁₋₆ гидрокарбила;

(5) R₆ и R соединены и образуют шестое кольцо вместе с атомом азота, с которым они оба соединены, и шестое кольцо является спиро кольцом или 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим и необязательно содержит 1, 2, 3 или больше групп, независимо выбранных из гетероатома и C=O, в дополнение к атому азота, с которым R и R₆ оба соединены, где гетероатом независимо выбирают из N, O или S; или

R₆ представляет собой пятое кольцо и пятое кольцо является незамещенным или замещенным карбоциклическим кольцом, непрерывным или прерываемым 1, 2, 3 или больше членами, независимо выбранными из гетероатома и C=O, и пятое кольцо представляет собой спиро или мостиковое кольцо, где гетероатом независимо выбирают из N, O или S;

когда шестое кольцо представляет собой спиро кольцо, общий атом углерода спиро-кольца и атом азота, общий для спиро-кольца и материнского кольца, являются соседними или разделены одним атомом; и кольцо в спиро-кольце, которое имеет общий атом азота с материнским кольцом, содержит атом кислорода или атом азота в положении напротив этого атома азота;

когда шестое кольцо представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое кольцо, формула (I) дополнительно соответствует следующему условию: шестое кольцо содержит эндоциклическую

углерод-углеродную этиленовую связь или шестое кольцо содержит экзоциклическую углерод-углеродную этиленовую связь, имеющую один общий атом углерода с шестым кольцом;

(6) m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 и R_7 выбран из атома водорода, гидроксигруппы, цианогруппы, галогена, карбоксила, C_{1-6} гидрокарбила, C_{1-6} галогидрокарбила или C_{1-6} гидрокарбилокси;

(7) X выбран из $-CH(OCH_3)$, $-CH(SCH_3)$ или S ;

(8) W представляет собой атом водорода или W выбран из следующих групп:

(a) $-C(=O)-R_8$;

(b) $-C(=O)-(CH_2)_k-R_8$, причем k выбран из 0-3;

(c) $-C(=O)-O-(CH_2)_k-R_8$, причем k выбран из 0-3;

(d) $-CH_2-O-R_8$;

(e) $-CH_2-O-C(=O)-R_8$;

(f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$;

(g) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8$;

(h) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-(CH_2)_k-R_8$, причем k выбран из 0-3;

(i) $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$;

(j) $-CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8)$; или

(k) $-CH_2-O-P(=O)(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$, причем R_8 выбран из C_{1-6} гидрокарбила или C_{1-6} гидрокарбилокси;

(9) Ar_1 и Ar_2 оба представляют собой фенильные кольца.

2. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

R_1 выбран из атома водорода, галогена или C_{1-6} алкила; и/или

R_2 выбран из атома водорода, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси; и/или

R_3 выбран из атома водорода, или C_{1-6} алкила; и/или

R_4 и R_5 независимо выбраны из атома водорода или C_{1-6} алкила; и/или

R_7 выбран из атома водорода, гидроксигруппы, цианогруппы, галогена, карбоксила, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси; и/или

R_8 выбран из C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси.

3. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

m равен 0, 1, 2 или 3; и/или

A представляет собой CR_1 , R_1 означает атом водорода; и/или

M представляет собой CR_2 , R_2 означает атом водорода; и/или

Q представляет собой N ; и/или

когда R_6 представляет собой пятое кольцо, R представляет собой CR_4R_5 , R_4 и R_5 оба представляют собой атом водорода; и/или

X представляет собой S .

4. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

m равен 0, 1, 2 или 3;

A представляет собой CR_1 , причем R_1 означает атом водорода;

M представляет собой CR_2 , причем R_2 означает атом водорода;

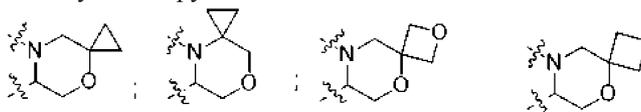
Q представляет собой N ;

X представляет собой S .

5. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где, в случае когда шестое кольцо представляет собой спиро кольцо, кольцо в спиро-кольце, которое имеет общий атом азота с материнским кольцом, представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо и другое кольцо представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое, кислородсодержащее гетероциклическое или серосодержащее гетероциклическое кольцо, незамещенное или имеющее заместитель, выбранный из галогена, C_{1-3} гидрокарбила, C_{1-3} галогенгидрокарбила, гидроксиметила, метоксиметила или метоксиэтила.

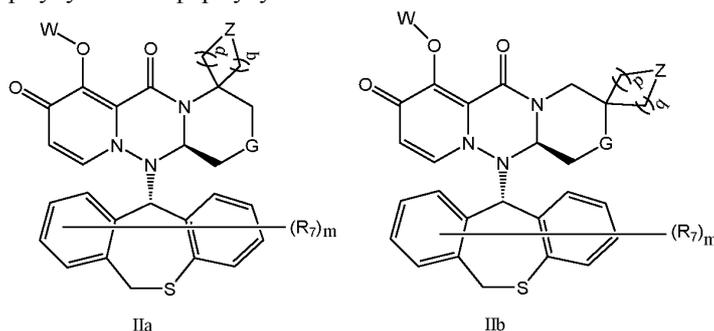
6. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, где, в случае когда другое кольцо имеет заместитель, этот заместитель выбран из метила, фтора, хлора, брома, монофторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, метоксиметила, метоксиэтила или хлорметила.

7. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где в формуле (I) шестое кольцо выбрано из следующих групп:



или

8. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пиридоновое производное имеет формулу IIa или формулу IIb:



где в формуле IIa и формуле IIb

G представляет собой O;

Z выбран из CH₂, O или S;

r и q равны соответственно 0, 1 или 2 и не могут оба одновременно быть равны 0, и когда Z представляет собой O или S, тогда r+q больше или равно 2;

определения W, R₇ и m соответственно такие же, как в п.1.

9. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где в формуле IIa и формуле IIb r+q=1, или 2, или 3, и Z представляет собой CH₂ или r=1 или 2, q=1 или 2, и Z представляет собой O или S.

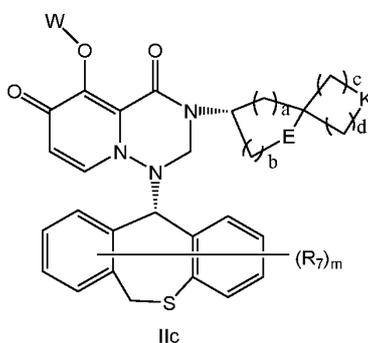
10. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.9, где в формуле IIa и формуле IIb

Z представляет собой CH₂ и r=0, q=1, или r=0, q=2, или r=1, q=0, или r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=0, или r=2, q=1; или

Z представляет собой O и r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=1, или r=2, q=2; или

Z представляет собой S и r=1, q=1, или r=1, q=2, или r=2, q=1, или r=2, q=2.

11. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пиридоновое производное имеет формулу IIc



в формуле IIc a, b, c и d равны соответственно 0, 1, 2 или 3, и a и b не равны 0 или 3 в одно и то же время, и c и d не равны 0 или 3 в одно и то же время;

E представляет собой CH₂ или O;

K представляет собой CH₂ или O;

определения W, R₇ и m соответственно такие же, как в п.1.

12. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где в формуле IIc a+b=1, или 2, или 3 и c+d=1, или 2, или 3.

13. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где, в случае когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, это мостиковое кольцо является бициклическим или трициклическим и атом углерода в голове моста или атом углерода не в голове моста мостикового кольца соединен с соответствующим атомом азота материнского кольца.

14. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где, в случае когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, это мостиковое кольцо выбрано из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.0]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.0]гексана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[3.2.0]гептана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.2.1]октана, бицикло[3.3.0]октана.

15. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.14, где, в случае когда пятое кольцо представляет собой мостиковое кольцо, это мостиковое кольцо является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или больше заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, трифторметила, -CH₂OH или -CH₂OCH₃.

16. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где пиридоновое

R₇ соединен с фенильным кольцом;

R₇ выбран из фтора, хлора, брома, трифторметила или метила; и
m равен 0, 1, 2 или 3.

24. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-20, где W представляет собой атом водорода или W выбран из следующих групп:

(e) -CH₂-O-C(=O)-R₈;

(f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈;

(g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈;

(h) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, причем k выбран из 0-3;

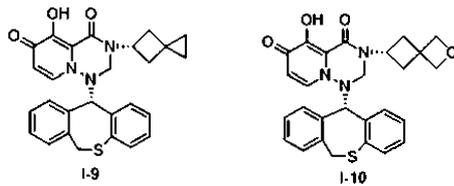
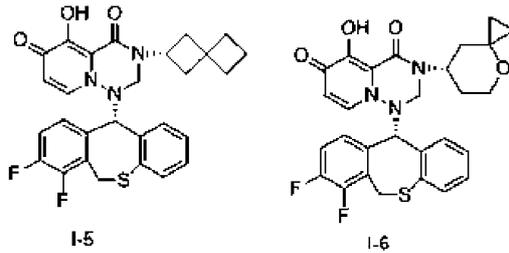
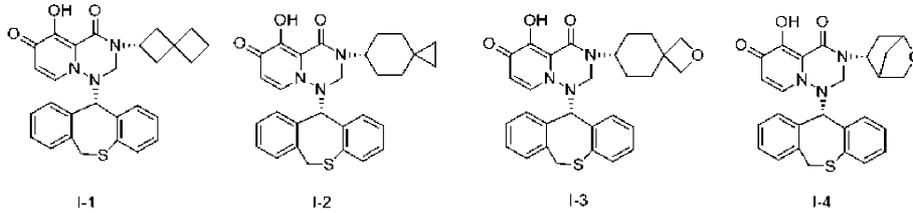
(i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂;

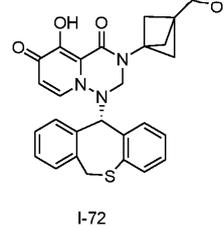
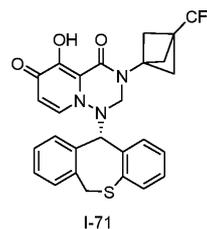
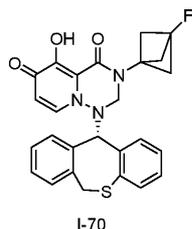
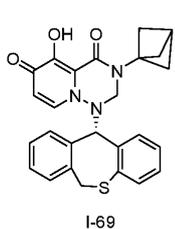
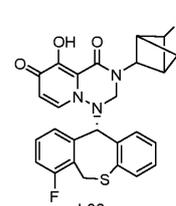
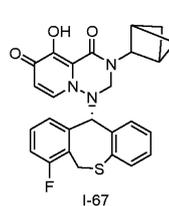
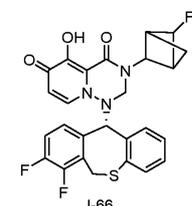
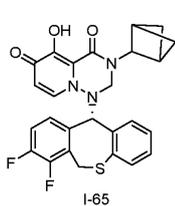
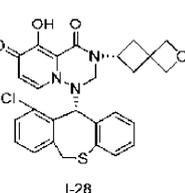
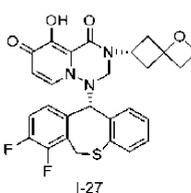
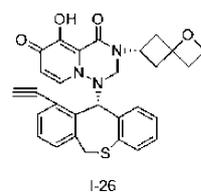
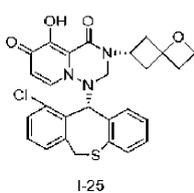
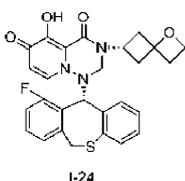
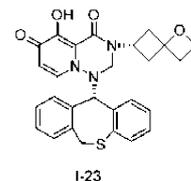
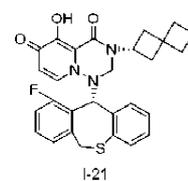
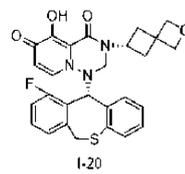
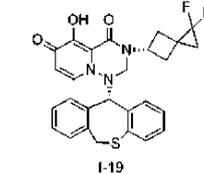
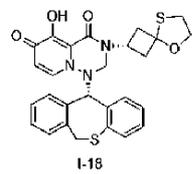
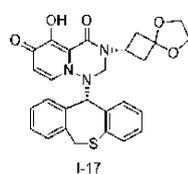
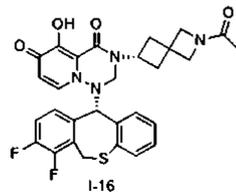
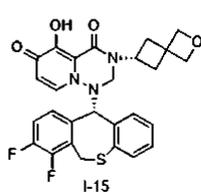
(j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); или

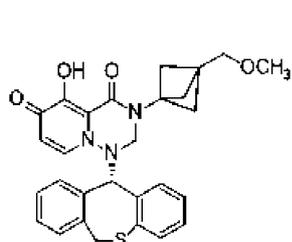
(k) -CH₂-O-P(=O)(OCH₂OC(=O)OR₈)₂.

25. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль по п.24, где R₈ выбран из метила, этила, изопропила или бутила.

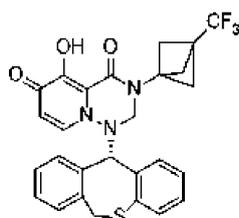
26. Пиридиновое производное или его фармацевтически приемлемая соль, где пиридиновое производное выбрано из следующих соединений:



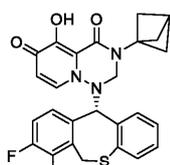




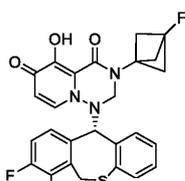
I-73



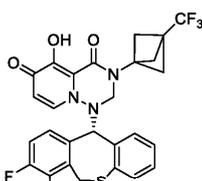
I-76



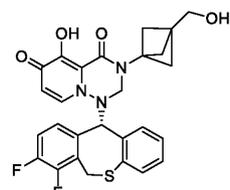
I-77



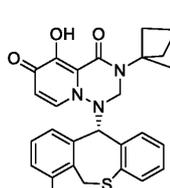
I-78



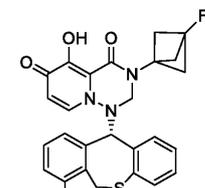
I-79



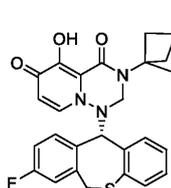
I-80



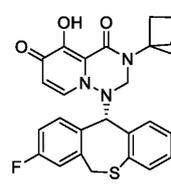
I-81



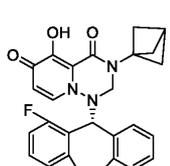
I-82



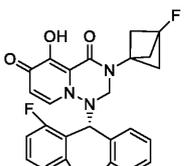
I-83



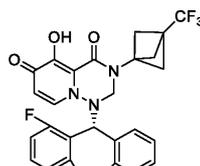
I-84



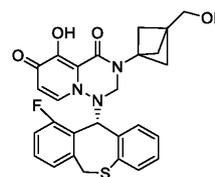
I-85



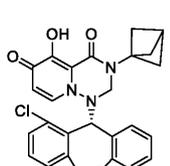
I-86



I-87



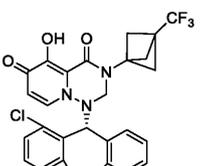
I-88



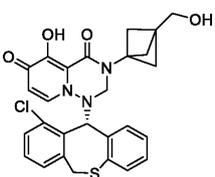
I-89



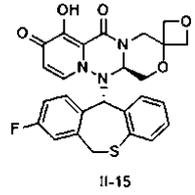
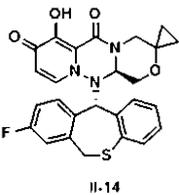
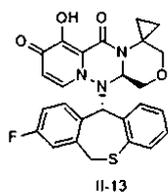
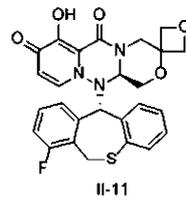
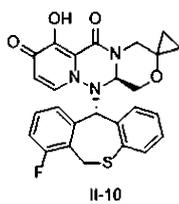
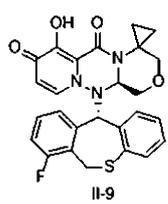
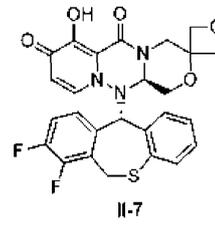
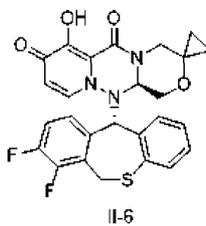
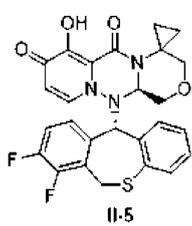
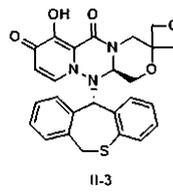
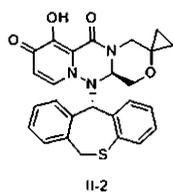
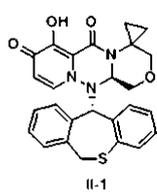
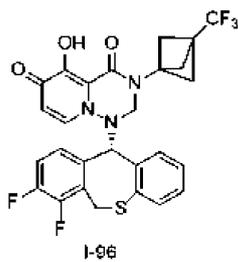
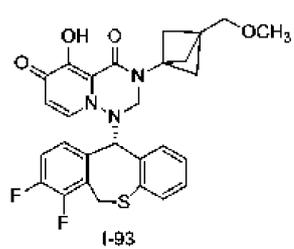
I-90

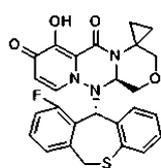


I-91

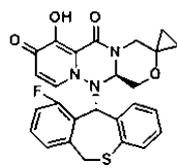


I-92

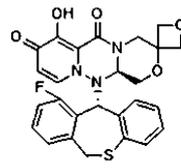




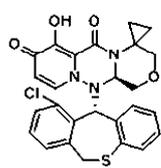
II-17



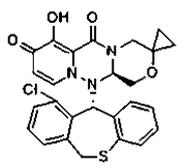
II-18



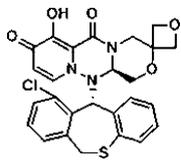
II-19



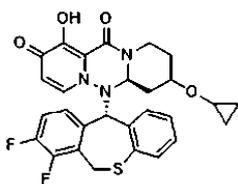
II-21



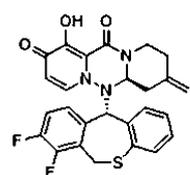
II-22



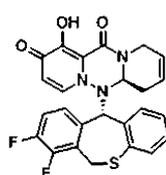
II-23



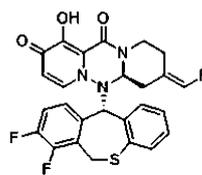
II-34



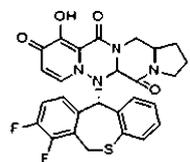
II-65



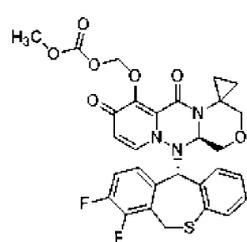
II-66



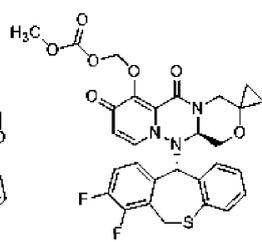
II-67



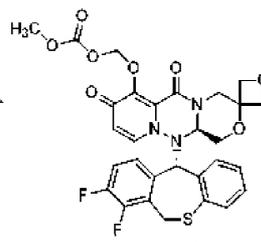
II-101



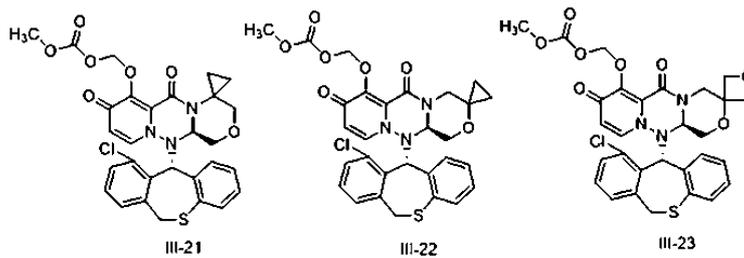
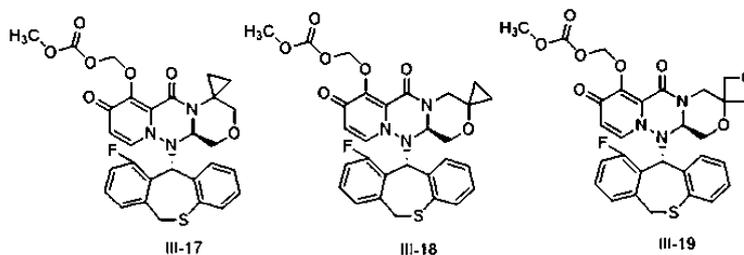
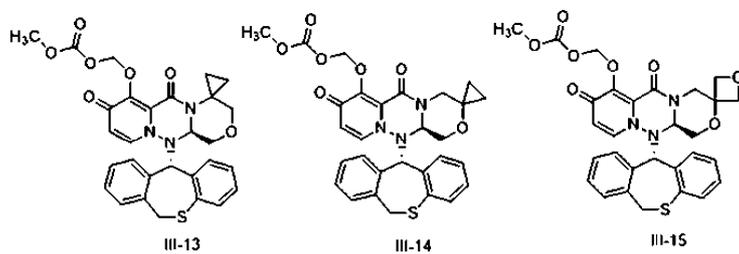
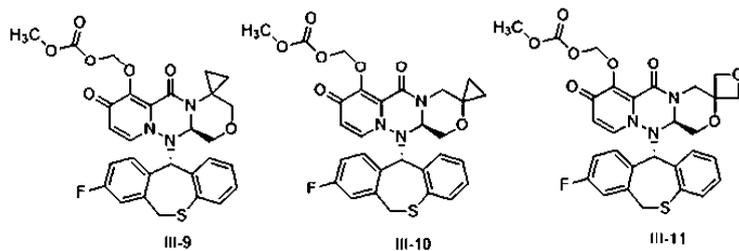
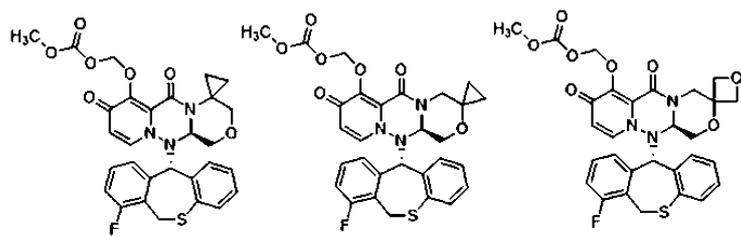
III-1

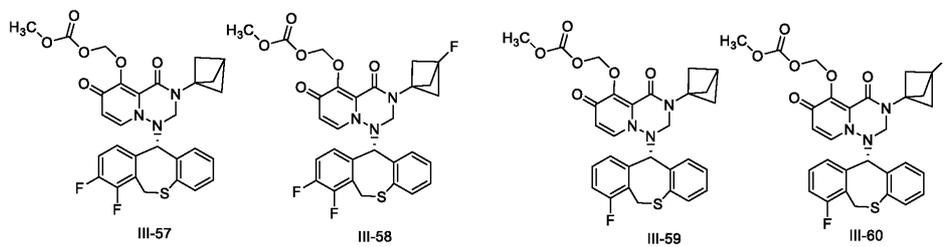
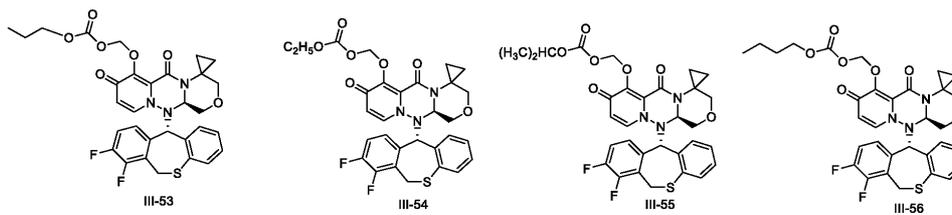
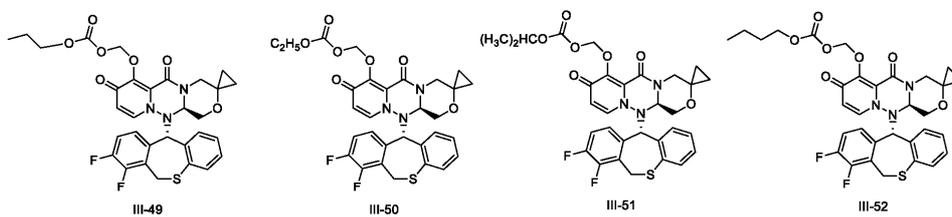
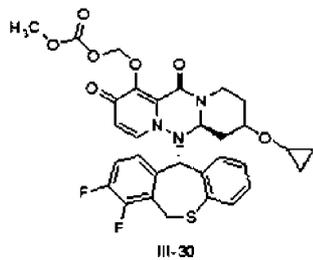
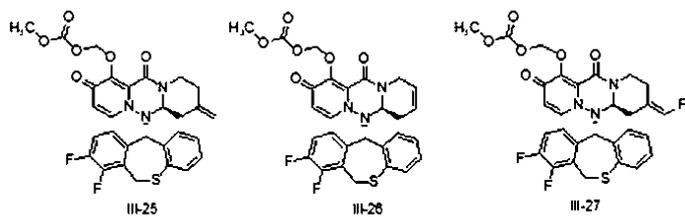


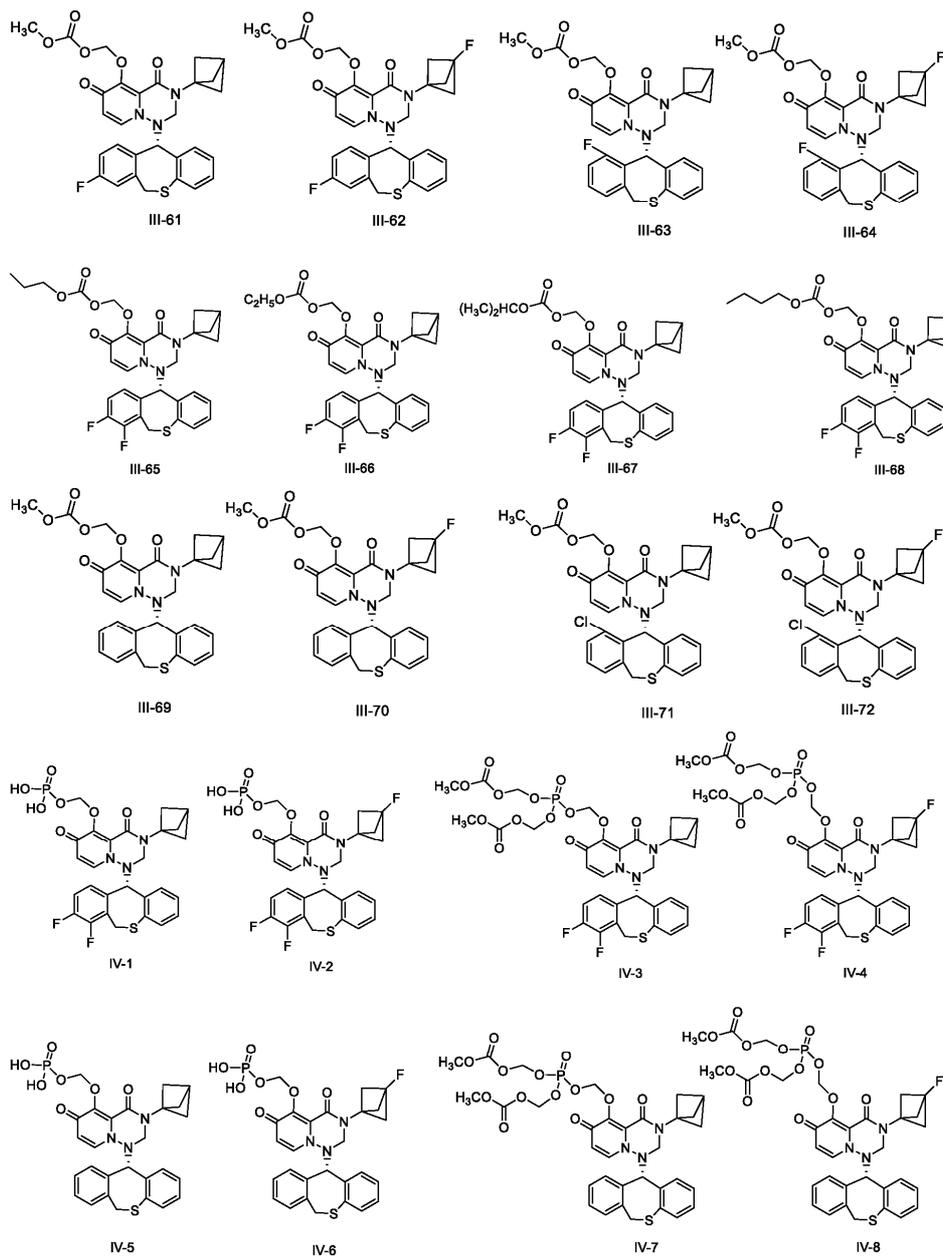
III-2

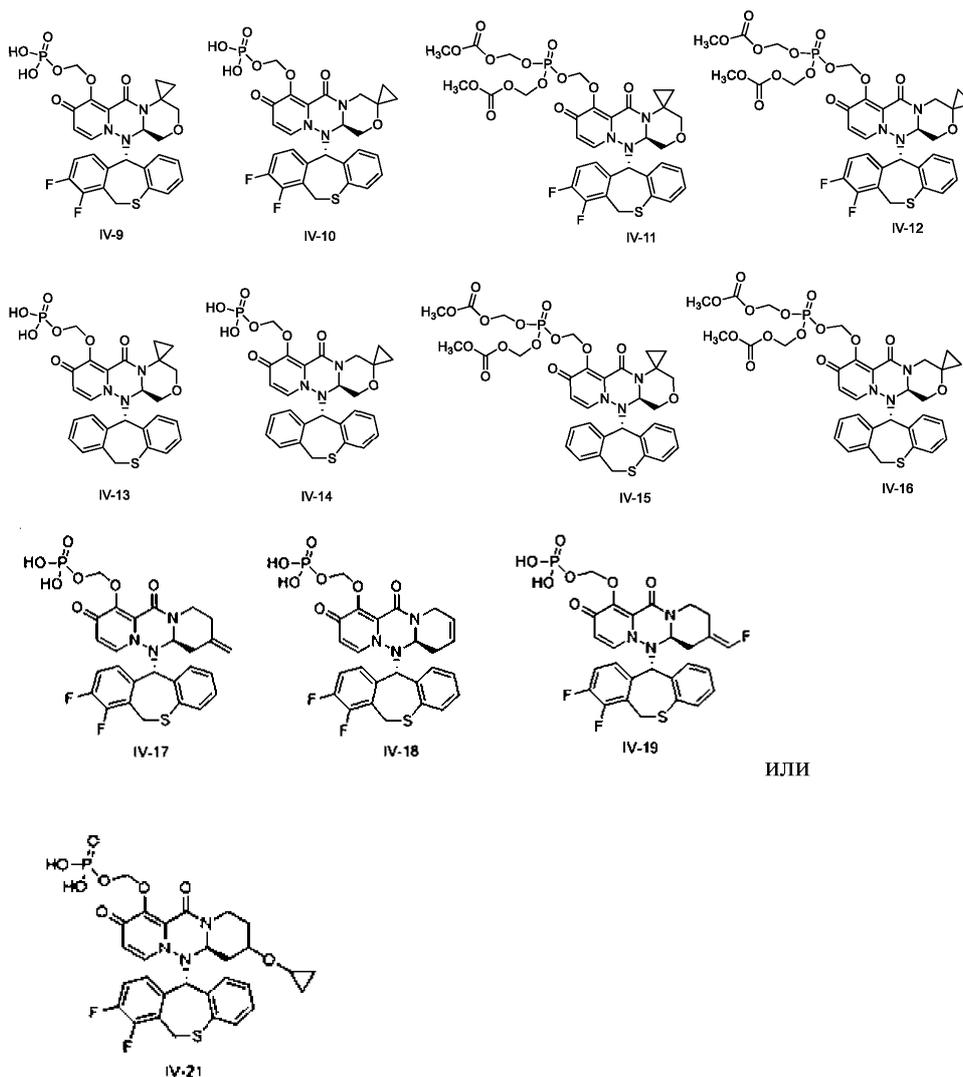


III-3

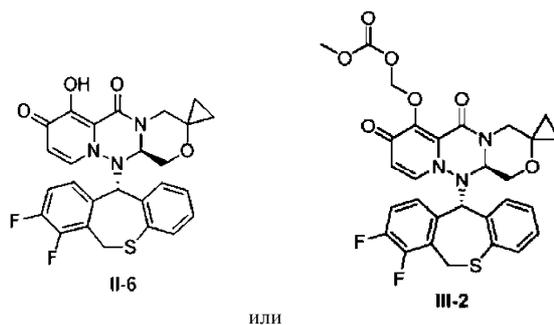








27. Пиридоновое производное или его фармацевтически приемлемая соль, где пиридоновое производное представляет собой



28. Противовирусная фармацевтическая композиция, где композиция содержит терапевтически эффективное количество пиридонового производного или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Противовирусная фармацевтическая композиция, где композиция содержит терапевтически эффективное количество пиридонового производного или его фармацевтически приемлемой соли по п.27 и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Противовирусная фармацевтическая композиция по п.28 или 29, где композиция дополнительно содержит одно или больше терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного лекарственного средства, PB2 ингибитора, PB1 ингибитора, M2 ингибитора или других противогриппозных лекарственных средств.

31. Противовирусная фармацевтическая композиция по п.28 или 29, которая представляет собой фармацевтический препарат, выбранный из таблетки, порошка, капсулы, гранулы, жидкости для перорального приема, инъекционного препарата, суппозитория, пилюли, крема, пасты, геля, присыпки (пуд-

ры), ингаляционного препарата, суспензии, сухой суспензии, пластыря или лосьона.

32. Применение пиридинового производного, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-26, или фармацевтической композиции по п.28 в приготовлении лекарственного средства для лечения вирусного инфекционного заболевания, где вирусное инфекционное заболевание представляет собой инфекцию вируса гриппа типа А и/или инфекцию вируса гриппа типа В.

33. Применение пиридинового производного, или его фармацевтически приемлемой соли по п.27, или фармацевтической композиции по п.29 в приготовлении лекарственного средства для лечения вирусного инфекционного заболевания, где вирусное инфекционное заболевание представляет собой инфекцию вируса гриппа типа А и/или инфекцию вируса гриппа типа В.

34. Применение пиридинового производного или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-26 или фармацевтической композиции по п.28 в приготовлении противовирусного лекарственного средства, где противовирусное лекарственное средство представляет собой лекарственное средство или агент, подавляющий активность кэп-зависимой эндонуклеазы.

35. Применение пиридинового производного или его фармацевтически приемлемой соли по п.27 или фармацевтической композиции по п.29 в приготовлении противовирусного лекарственного средства, где противовирусное лекарственное средство представляет собой лекарственное средство или агент, подавляющий активность кэп-зависимой эндонуклеазы.

36. Способ лечения вирусного инфекционного заболевания, который включает введение животному или человеку, нуждающемуся в лечении, эффективного количества пиридинового производного, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-26, или фармацевтической композиции по п.28, где вирусное инфекционное заболевание является инфекционным заболеванием, вызванным вирусом гриппа типа А и/или вирусом гриппа типа В.

37. Способ лечения вирусного инфекционного заболевания, который включает введение животному или человеку, нуждающемуся в лечении, эффективного количества пиридинового производного, или его фармацевтически приемлемой соли по п.27, или фармацевтической композиции по п.29, где вирусное инфекционное заболевание является инфекционным заболеванием, вызванным вирусом гриппа типа А и/или вирусом гриппа типа В.

