

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047104

(13) B9

(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.8

(51) Int. Cl. *A61K 31/635* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2024.06.24, Бюллетень №6'2024

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.31

(21) Номер заявки
202290283

(22) Дата подачи заявки
2020.07.10

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСА ГРИППА**

(31) 62/872,998; 62/944,309

(32) 2019.07.11; 2019.12.05

(33) US

(43) 2022.08.23

(86) PCT/US2020/041578

(87) WO 2021/007506 2021.01.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НАНЬЦЗИН ЗЕНШАЙН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.
(CN)**

(72) Изобретатель:
Ян Цзиньфу, Хао Сяолинь (US)

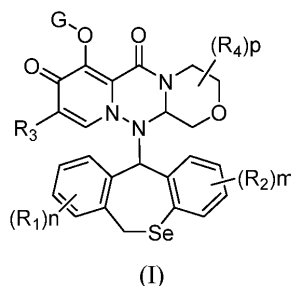
(74) Представитель:
**Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина
Д.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н. (RU)**

(56) US-A1-20180118760
NOZAWA et al. "Susceptibility of
Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus to
the Selenium-Containing Compound 2-
Phenyl-1,2-Benzoisoselenazol-3(2H)-One (PZ51)",
ANTIMICROBIAL AGENTS AND
CHEMOTHERAPY. 1989. Vol. 33(8), pp 1388-1390,
entire document, especially: pg 1389, col 2, para 2.

MARONEY et al. "Selenium versus sulfur:
reversibility of chemical reactions and resistance to
permanent oxidation in proteins and nucleic acids",
Free Radic Biol Med. 2018. Vol. 127, pp 228-237,
entire document.

GOURIPRASANNA et al. "Selenium
Analogues of Antithyroid Drugs-Recent
Developments", CHEMISTRY and BIODIVERSITY.
2008. Vol. 5, pp 414-439, entire document.

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), которые могут ингибировать репликацию вируса гриппа и, соответственно, пригодны для лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам применения указанных соединений для лечения или предотвращения вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа.



Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритетное преимущество предварительной заявки на патент США № 62/872,998, поданной 11 июля 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/944,309, поданной 5 декабря 2019 г., раскрытие каждой из которых настоящим полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям и композициям, которые могут быть пригодны для лечения вирусных инфекций.

Предшествующий уровень техники

Ежегодные вспышки гриппа происходят каждую осень и зиму по всему миру. Грипп обычно вызывает самокупирующееся респираторное заболевание с лихорадкой, которое длится от 3 до 7 дней. Несмотря на доступность противогриппозных вакцин, во всем мире ежегодно регистрируется примерно 1 миллиард случаев заболевания гриппом, от 3 до 5 миллионов тяжелых случаев и от 290000 до 650000 случаев смерти от респираторных заболеваний, связанных с гриппом (WHO: Global Influenza Strategy 2019-2030 и Iuliano AD et al., Lancet. 2018, 391, 1285-300).

Вирусы гриппа принадлежат к семейству Orthomyxoviridae (Ортомиксовирусы), которые представляют собой оболочечные вирусы, содержащие геном одноцепочечной РНК с отрицательным смыслом. В последние десятилетия широкодоступны два класса препаратов против вирусов гриппа, ингибиторы ионных каналов M2 и ингибиторы нейраминидазы. Однако широко наблюдается резистентность к ингибиторам ионных каналов M2, и остается угроза возникновения противовирусной резистентности к ингибиторам нейраминидазы. Ингибиторы матричного белка 2 (M2), римантадин и амантадин, ингибируют репликацию вируса гриппа А путем окклюзии протонного канала M2, но не обладают активностью против вируса гриппа В (Gu R, Liu LA, Wei D, Trends Pharmacol Sci 2013, 34, 571).

Для лечения и предотвращения инфекций вируса гриппа необходимы дополнительные эффективные противовирусные средства. РНК-зависимая РНК-полимераза вируса гриппа (RdRp) с эндонуклеазной активностью расщепляет участок копированного 5'-конца клеточной мРНК и использует их для праймирования транскрипции вирусной мРНК, указанный процесс известен как "захват кэпа" ("cap-snatching"). Рибонуклеопротеиновый комплекс, состоящий из субъединиц PA, PB1 и PB2, является ответственным и существенным для процесса "захвата кэпа". Комплекс полимеразы вируса гриппа привлек значительное внимание в качестве мишени для низкомолекулярных ингибиторов для лечения инфекции вируса гриппа (Stevaert, A. & Naesens, L, Medicinal Research Reviews 2016, 36, 1127-1173). В 2018 году балоксавир марбоксил (Ксофлуза), ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (СЕН), был одобрен в США и Японии для лечения гриппа А и гриппа В. Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство, которое путем гидролиза превращается в его активную форму балоксавир. Балоксавир ингибирует кислый полимеразный (РА) белок эндонуклеазу вируса гриппа, что приводит к ингибированию синтеза вирусной РНК. Однако у 2,2% реципиентов в исследовании фазы 2 и примерно у 10% реципиентов в исследовании фазы 3 штамм гриппа стал резистентным, что было связано с мутантами I38T/M/F (Shinya O et al., Scientific Reports 2018, 8, 9633). Кроме того, балоксавир марбоксил и его активный компонент балоксавир имеют низкую пероральную доступность.

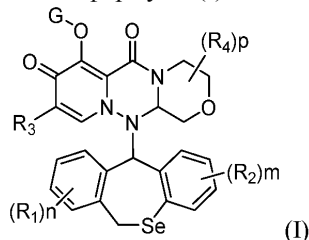
Поэтому существует острая необходимость в разработке новых терапевтических средств с улучшенными фармацевтическими и/или биологическими свойствами.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А и фиг. 1В показана противовирусная эффективность в мышинной модели вируса гриппа PR/8/34. На фиг. 1А показано изменение массы тела, и на фиг. 1В показан процент выживаемости при введении соединения В-1, соединения С-1, осельтамивира фосфата или носителя.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R₁, R₂, R₃, R₄, m, n, p и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват имеет формулы (I-2), (I-3), как подробно описано в настоящем документе.

В другом аспекте предложен способ лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения гриппа, включающий введение

субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата.

Также предложены фармацевтические композиции, содержащие: (A) соединение, подробно описанное в настоящем документе, такое как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и (B) фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Также предложены наборы, включающие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и необязательно инструкции по применению.

Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват предназначены для применения в качестве лекарственного средства. Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват также предназначены для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа.

Соединения, как подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват демонстрируют превосходные фармакокинетические свойства и биологические активности. Например, прием пищи не влияет на фармакокинетические параметры у яванских макаков: пероральная биодоступность как для обезьяны, которая воздерживалась от приема пищи, так и для накормленной обезьяны составляет более 50%. Следовательно, соединения, подробно описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват обладают большими преимуществами.

Подробное описание изобретения

Определения

При использовании в настоящем документе, если явно не указано иное, использование терминов в форме единственного числа относится к одному или более.

В контексте настоящего документа, и если не указано иное, термин "примерно" и "приблизительно", используемый в отношении доз, количеств или массовых процентов компонентов композиции или дозированной формы, означает дозу, количество или массовый процент, который, как понятно специалистам в данной области техники, обеспечивает фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому для точно определенной дозы, количества или массового процента. В частности, термины "примерно" и "приблизительно", когда они используются в сочетании со значением, предполагают отклонение в пределах $\pm 15\%$, в пределах $\pm 10\%$, в пределах $\pm 5\%$, в пределах $\pm 4\%$, в пределах $\pm 3\%$, в пределах $\pm 2\%$, в пределах $\pm 1\%$ или в пределах $\pm 0,5\%$ от точно определенного значения. Указание на "примерно" значение или параметр в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, относящиеся к указанному значению или параметру как таковому. Например, обозначение, относящееся к "примерно X", включает обозначение "X".

"Алкил", как использовано в настоящем документе, относится к и включает, если не указано иное, насыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или их комбинацию, содержащую указанное число атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретные алкильные группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода ("C₁-C₂₀ алкил"), содержащие от 1 до 10 атомов углерода ("C₁-C₁₀ алкил"), содержащие от 6 до 10 атомов углерода ("C₆-C₁₀ алкил"), содержащие от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆ алкил"), содержащие от 2 до 6 атомов углерода ("C₂-C₆ алкил") или содержащие от 1 до 4 атомов углерода ("C₁-C₄ алкил"). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

"Циклоалкил", как использовано в настоящем документе, относится к и включает, если не указано иное, насыщенные циклические одновалентные углеводородные структуры, содержащие указанное число атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкил может состоять из одного кольца, такой как циклогексил, или нескольких колец, такой как адамантил. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спиро- или мостиковым или их комбинациями. Конкретные циклоалкильные группы представляют собой группы, содержащие от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода ("C₃-C₈ циклоалкил"), содержащий от 3 до 6 атомов углерода ("C₃-C₆ циклоалкил") или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода ("C₃-C₄ циклоалкил"). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п.

"Гетероцикл", или "гетероциклический", или "гетероциклоалкил", или "гетероциклил" относится к насыщенной или частично насыщенной, но не ароматической группе, содержащей от 1 до 10 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода и более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов и более предпочтительно от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, серы или кислорода. Гетероцикл охватывает одно кольцо или несколько конденсированных колец, в том числе слитые мостиковые и

спирокольцевые системы. В конденсированных кольцевых системах одно или более колец могут представлять собой циклоалкил, арил или гетероарил при условии, что точка присоединения проходит через неароматическое кольцо. В одном варианте осуществления атом(ы) азота и/или серы гетероциклической группы обязательно окислены с образованием N-оксидного, сульфинильного, сульфонильного фрагментов.

"Галогеновый" или "галоген" относится к элементам группы 17, имеющим атомные номера от 9 до 85. Предпочтительные галогеновые группы включают радикалы фтора, хлора, брома и иода. Если остаток замещен более чем одним галогеном, его можно указать с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых фрагментов, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т.д. относятся к арилу и алкилу, замещенному двумя ("ди") или тремя ("три") галогеновыми группами, которые могут, но не обязательно, представлять собой один и тот же галоген; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил попадают под определение дигалогенарил. Алкильная группа, в которой каждый водород заменен на галогеновую группу, называется "пергалогеналкилом". Предпочтительная пергалогеналкильная группа представляет собой трифторметил ($-\text{CF}_3$).

"Фармацевтически приемлемые соли" представляют собой такие соли, которые сохраняют по меньшей мере часть биологической активности свободного (несолевого) соединения и которые можно вводить индивидууму в качестве лекарственных средств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п.; (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координирует с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэаноламин, триэаноламин и т.п.

Приемлемые неорганические основания, которые можно использовать для получения солей, включают гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе производства или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения по изобретению в форме свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, соответственно, и выделения соли, образованной таким образом, в ходе последующего очищения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к компоненту в фармацевтической композиции, отличающемуся от активного компонента и являющемуся нетоксичным для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает, но не ограничивается, буфер, эксципиент, стабилизатор или консервант.

Используемый здесь термин "эксципиент" означает инертное или неактивное вещество, которое может быть использовано при производстве лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по изобретению в качестве активного компонента. Термином "эксципиент" могут охватываться различные вещества, включая, не ограничиваясь, любое вещество, используемое в качестве связующего вещества, разрыхлителя, покрытия, вспомогательного вещества для прессования/инкапсуляции, крема или лосьона, смазывающего вещества, растворов для парентерального введения, материалов для жевательных таблеток, подсластителя или ароматизатора, суспендирующего/гелеобразующего агента или агента для влажной грануляции. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; покрытия включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т.д.; вспомогательные вещества для прессования/инкапсуляции включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу dc (dc ="непосредственно прессуемая"), мед dc , лактозу (ангидратную или моногидратную; необязательно в сочетании с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал dc , сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, натрий крахмал гликолят и т.д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагинаны и т.д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу dc , лактозу (моногидратную, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают, например, каррагинан, натрий крахмал гликолят, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу dc , сорбит, сахарозу dc и т.д.; и агенты для влажной грануляции включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

"Стереизомер" или "стереоизомеры" относятся к соединениям, которые различаются стереогенностью составляющих атомов, например, не органичиваясь, хиральностью одного или более стереоцентров или связанными с *cis*- или *trans*конфигурацией углерод-углерод или углерод-азот двойной связи. Стереизомеры включают энантиомеры и диастереомеры.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "лечить" представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Например,

благоприятные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются, одно или более из следующего: уменьшение симптомов, возникающих в результате заболевания, повышение качества жизни тех, кто страдает от заболевания, снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, отсрочка прогрессирования заболевания и/или продление выживания индивидуума.

Используемый в настоящем документе термин "эффективная доза" или "эффективное количество" соединения или его соли или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или желаемых результатов. Для профилактического применения благоприятные или желаемые результаты включают такие результаты, как устранение или снижение риска, уменьшение тяжести или отсрочка начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнений и промежуточных патологических фенотипов, проявляющихся в период развития заболевания. Для терапевтического применения благоприятные или желаемые результаты включают улучшение, временное облегчение, ослабление, отсрочку или уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания, повышение качества жизни тех, кто страдает от заболевания, снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого лекарственного средства, например, путем нацеливания, отсрочку прогрессирования заболевания и/или продление выживания. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для отсрочки развития. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или отсрочки рецидива. Эффективная доза может быть введена за одно или более введений. Для целей настоящего описания эффективная доза соединения или его соли или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения напрямую или косвенно. Предполагается и понимается, что эффективная доза соединения или его соли или фармацевтической композиции может быть достигнута или не достигнута в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, "эффективная доза" может рассматриваться в контексте введения одного или более терапевтических средств, и одно средство может считаться вводимым в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими средствами желаемый результат может быть достигнут или достигается.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" представляет собой млекопитающее, включая людей. Субъект включает, но не ограничивается, человека, крупный рогатый скот, лошадь, кошку, собаку, грызуна или примата. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

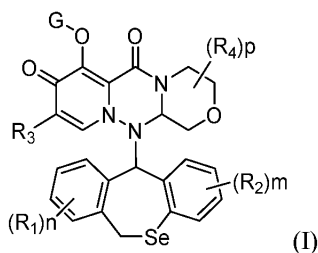
Если не указано иное, "по существу чистый" означает композицию, содержащую не более 10% примеси, например композицию, содержащую менее примерно 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5% примеси.

Понятно, что аспекты и варианты, описанные в настоящем документе, также включают "состоящие" и/или "по существу состоящие из" аспекты и варианты.

Все ссылки во всем документе, такие как публикации, патенты, патентные заявки и опубликованные патентные заявки, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или сольвату, где

каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

каждый R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой H;

каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

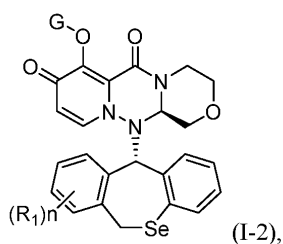
p представляет собой 0; и

G представляет собой H или $C(R')_2-O-C(O)OR$, где

R представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

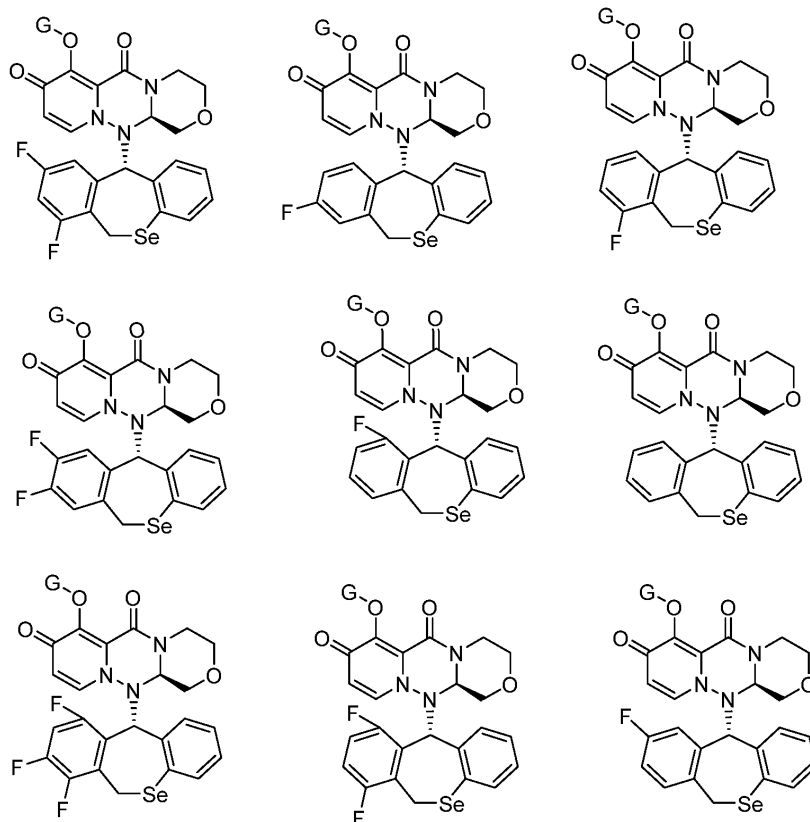
каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I-2):



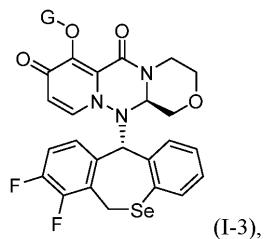
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где R_1 , n и G являются такими, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



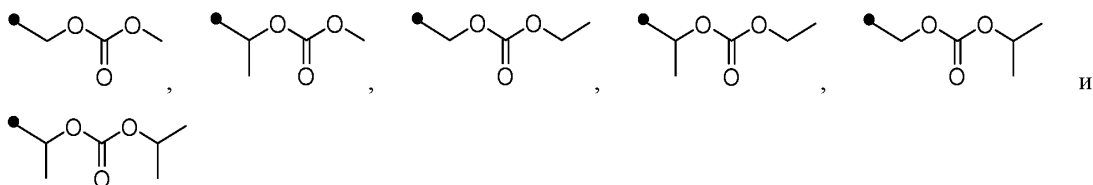
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение формулы (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G является таким, как подробно описано в настоящем документе для формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (I-2), (I-3) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или сольвату, где G представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:



Фармацевтические композиции и составы

Фармацевтические композиции любого из соединений, подробно описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата охватываются данным раскрытием. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, образованную с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции могут иметь форму, подходящую для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения путем ингаляции.

Соединение, как подробно описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер могут в одном аспекте находиться в очищенной форме, и композиции, содержащие соединение в очищенных формах, подробно описаны в настоящем документе. Предложены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, такие как композиции по существу чистых соединений. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая подробно описанное в настоящем документе соединение или его соль, находится в по существу чистой форме.

В одном варианте соединения по настоящему изобретению представляют собой синтетические соединения, подготовленные для введения индивидууму. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, подробно описанных в настоящем документе.

Соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват может быть составлено для любого доступного пути доставки, включая пероральную, мукозальную (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, трансбуккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение или его соль могут быть составлены с подходящими носителями для обеспечения форм доставки, которые включают, но не ограничиваются, таблетки, капли, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), облатки, пастилки, леденцы, жевательные резинки, дисперсии, суппозитории, мази, катаплазмы (припарки), пасты, порошки, повязки, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или ингаляторы), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии типа вода-в-масле), растворы и настои.

Одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват могут быть использованы при получении композиции, такой как фармацевтическая композиция, путем комбинирования соединения или соединений или их соли в качестве активного компонента с фармацевтически приемлемым носителем, таким как упомянутый выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь в сравнении с таблеткой для перорального приема) носитель может быть представлен в различных формах. Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты. Композиции, содержащие соединение, могут также содержать другие вещества, обладающие необходимыми терапевтическими свойствами. Фармацевтические композиции могут быть получены известными фармацевтическими способами. Подходящие композиции можно найти, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000), которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, как описано в настоящем документе, можно вводить индивидуумам в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и гелевые капсулы в твердой или мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примерами носителей, которые могут быть использованы для получения таких композиций, являются лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т.д. Приемлемыми носителями для гелевых капсул с мягкой оболочкой являются, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, повторно смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для регулирования осмотического давления, буферы, покрывающие агенты или антиоксиданты.

Любое из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват может быть составлено в таблетку в любой описанной дозированной

форме, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде 10 мг таблетки.

Способы применения и применения

В дополнение к соединениям, раскрытым в настоящем документе, их фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам, гидратам, сольватам и композициям и комбинациям, содержащим указанные соединения, изобретение включает способы их применения, как описано далее в настоящем документе.

Соединения формул (I), включая все формулы (I-2), (I-3), являются ингибиторами эндонуклеазной функции вирусов гриппа, как показано представленными в настоящем документе данными, и они ингибируют репликацию вирусов гриппа. Соответственно, указанные соединения пригодны для лечения или предотвращения инфекций вируса гриппа у людей.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), например соединение формулы (I-2), (I-3), вводимое с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, необязательно вводимым с двумя или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Соединения могут быть использованы в виде фармацевтически приемлемых солей и гидратов.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, инфицированного гриппом А, В или С, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), такого как соединение формулы (I-2), (I-3), или любому его подроду или виду, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. Субъект представляет собой человека, хотя соединения и способы по изобретению пригодны для лечения других видов, которые заражены гриппом А, гриппом В или гриппом С, а также другими вирусами гриппа.

Соединения, описанные в настоящем документе, их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, сольваты, проявляют способность и лекарственные свойства в отношении ингибирования или предотвращения репликации вируса гриппа, как показывают данные испытаний, представленные ниже, и поэтому показаны для терапии с целью ингибирования репликации вируса гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С. Соответственно, соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, особенно у субъектов-людей, страдающих от или имеющих риск заражения инфекцией вируса гриппа. Например, субъекты с хроническими заболеваниями, относящимися к аутоиммунным или респираторным заболеваниям, которые могут сильно усугубляться инфекцией гриппа, могут лечиться способами или соединениями по изобретению до проявления симптомов инфекции гриппа. В других аспектах субъектом лечения является субъект, который диагностирован как имеющий симптомы, соответствующие инфекции гриппа. В качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение относится к применению описанных в настоящем документе соединений в качестве терапевтических средств. В частности, соединения пригодны для применения для лечения субъекта, страдающего или имеющего особенно высокий риск заражения вирусной инфекцией вируса гриппа, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения заболевания, вызванного вирусом гриппа, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как описано в настоящем документе, такого как соединение формулы (I-2), (I-3), или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата субъекту, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых аспектах соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват вводят перорально. В дополнительном аспекте заболевание выбрано из гриппа А, гриппа В и гриппа С. Способ обычно включает введение эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество такого соединения, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Соединение можно вводить любым подходящим способом, таким как описанные в настоящем документе, и введение можно повторять с интервалами, которые могут быть выбраны медиком. В некоторых аспектах соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), такого как соединение формулы (I-2), (I-3), или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата для изготовления лекарственного средства. В конкретном аспекте лекарственное средство предназначено для лечения инфекции вируса гриппа, особенно гриппа А, гриппа В или гриппа С.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно, либо до или после введения одного или более других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно, с помощью того же или другого способа введения, или вместе в той же фармацевтической композиции, что и другие терапевтические средства. Подходящие терапевтические средства для применения с соединениями по изобретению включают противовирусные средства, активные в отношении вирусов гриппа, такие как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и ланинамивир, октаноат ланинамивира, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин. Дополнительно, соединения можно комбинировать с ингибитором белка М2, ингибитором полимеразы, ингибитором РВ2, фавипиравиром, флудазой, берапростом, Neugene®, рибавирином, Flu Mist Quadri-

lent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® и FluBlok®.

В одном аспекте изобретение относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), такое как соединение формулы (I-2), (I-3), или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват и по меньшей мере другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Изобретение также относится к терапевтическому средству для применения в способе лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, где терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I), таким как соединение формулы (I-2), (I-3), или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I), такого как соединение формулы (I-2), (I-3), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, сольвата для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа, такого как грипп А, грипп В или грипп С, где пациента ранее (например, в течение 24 ч) лечили другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, в частности гриппа А, гриппа В или гриппа С, где пациента ранее (например, в течение 24 ч) лечили соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, сольватом.

В одном аспекте комбинированные терапевтические средства выбраны из противовирусных средств, предположительно пригодных для лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа, таких как ингибиторы нейраминидазы, включая осельтамивир, перамивир, занамивир и лантанамивир, и адамантаны, такие как амантадин и римантадин.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению для человека зависит от массы тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания, подлежащего лечению, или его тяжести. Эффективная доза определяется медиком или лечащим врачом для предотвращения, лечения или подавления прогрессирования расстройства или заболевания.

Приведенные выше свойства дозирования могут быть продемонстрированы в тестах *in vitro* и *in vivo*, предпочтительно с использованием млекопитающих, таких как мыши, крысы, собаки, обезьяны или изолированные органы, ткани и их препараты. Изобретение дополнительно включает способы получения соединений формул (I), таких как соединение формулы (I-2), (I-3), как описано в настоящем документе.

При практическом осуществлении способов по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество любого соединений по изобретению или комбинации любых соединений по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира вводят путем любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, по отдельности или в комбинации. Таким образом, соединения или композиции можно вводить перорально (например, в ротовую полость), сублингвально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально (например, в виде суппозиторий или промываний), трансдермально (например, посредством кожной электропорации) или путем ингаляции (например, аэрозолем), а также в форме твердых, жидких или газообразных дозировок, включая таблетки и суспензии. Введение можно проводить в виде однократной единичной дозированной формы при непрерывной терапии или в виде терапии с однократной дозой *ad libitum* (неограничено). Терапевтическая композиция также может быть в форме масляной эмульсии или дисперсии в сочетании с липофильной солью, такой как палмитиновая кислота, или в форме биоразлагаемой композиции с замедленным высвобождением для подкожного или внутримышечного введения.

Доза соединения, вводимая индивидууму (например, человеку), может варьироваться в зависимости от конкретного соединения или его соли, способа введения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. В одном аспекте эффективное количество соединения может составлять суточную дозу от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела; в некоторых вариантах осуществления от примерно 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела и в некоторых вариантах осуществления от примерно 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Для введения человеку с массой тела 70 кг в некоторых вариантах осуществления диапазон доз будет составлять примерно от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления примерно от 3,5 до 700,0 мг в день и в некоторых вариантах осуществления примерно от 7 до 100,0 мг в день. Эффективные количества или дозы соединений по изобретению могут быть установлены обычными методами, такими как моделирование, повышение дозы, или клиническими испытаниями, с учетом различных факторов, например, способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики агента, тяжести и течения заболевания, подлежащего лечению, состояния здоровья субъекта, его состояние и вес. Примерная доза находится в диапазоне примерно от примерно 0,1 мг до 10 г ежедневно. Например, примерный диапазон доз для перорального введения составляет от примерно 5 мг до примерно 500 мг в день, а примерная дозировка для внутривенного введения составляет от примерно 5 мг до примерно 500 мг в день, при этом каждая из них зависит от фармакокинетики.

Соединение или композицию по изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев

или дольше, что в некоторых вариантах может составлять продолжительность жизни индивидуума. В одном варианте соединение вводят ежедневно или по интервальной схеме. Соединение можно вводить индивидууму непрерывно (например, по меньшей мере один раз ежедневно) в течение периода времени. Частота дозирования также может быть меньше, чем один раз ежедневно, например, дозирование примерно один раз в неделю. Частота дозирования может быть больше, чем один раз ежедневно, например, два или три раза ежедневно. Частота дозирования также может быть интервальной, включая "отдых от лекарственного средства" (например, дозирование один раз ежедневно в течение 7 дней с последующим отсутствием доз в течение 7 дней, повторяющееся в течение любого 14-дневного периода времени, например, примерно 2 месяцев, примерно 4 месяцев, примерно 6 месяцев или более). Любая частота дозирования может применять любое из соединений, описанных в настоящем документе, в сочетании с любой из описанных в настоящем документе дозировок.

Производственные изделия и наборы

Настоящее изобретение дополнительно относится к производственным изделиям, содержащим соединение согласно изобретению или его соль, композицию, и единичные дозировки, описанные в настоящем документе, в подходящей упаковке. В некоторых вариантах осуществления производственное изделие предназначено для применения в любом из описанных в настоящем документе способов. Подходящая упаковка известна в данной области техники и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Производственное изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или запечатано.

Настоящее изобретение дополнительно относится к наборам для осуществления способов согласно изобретению, которые включают одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе. В наборах может применяться любое из раскрытых в настоящем документе соединений. В одном варианте в наборе используется описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль. Наборы могут быть использованы для любого одного или более применений, описанных в настоящем документе, и, соответственно, могут содержать инструкции по лечению описанного в настоящем документе заболевания.

Наборы обычно содержат подходящую упаковку. Наборы могут включать один или более контейнеров, содержащих любое описанное в настоящем документе соединение. Каждый компонент (при наличии более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если позволяют перекрестная реактивность и срок годности.

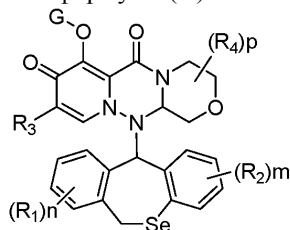
Наборы могут быть в виде единичных дозированных форм, объемных упаковок (например, многодозовых упаковок) или субъединичных доз. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозировки соединения, как раскрыто в настоящем документе, и/или второго фармацевтически активного соединения, применимого при заболевании, описанном в настоящем документе (например, гипертензии), для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение длительного периода, такого как любой из недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы могут также включать несколько единичных доз соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, в больничных аптеках и рецептурных аптеках).

Наборы могут необязательно включать набор инструкций, как правило, письменных инструкций, хотя электронные носители данных (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также приемлемы, относящихся к применению компонента(ов) способов по настоящему изобретению. Инструкции, включаемые в набор, обычно содержат информацию о компонентах и их введении индивидууму.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, содержащим селен и/или фосфин.

Среди предоставленных вариантов осуществления

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (A):



Формула А

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R_1 независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4;

R_2 представляет собой H;

R_3 представляет собой H;

R_4 независимо выбран из Me, р представляет собой 0;

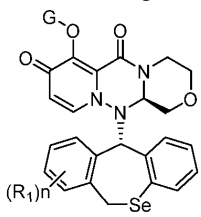
G представляет собой H или $C(R')_2-OC(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_6 алкил; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой $C(R')_2-O-C(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_6 алкил; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Вариант осуществления 5. Соединение согласно варианту осуществления 1, где G представляет собой $CH_2-O-C(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_5 алкил, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

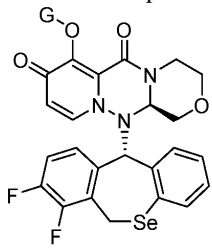
Вариант осуществления 8. Соединение согласно варианту осуществления 1, имеющее формулу C:



Формула C

R_1 независимо выбран из H и/или фтора, n представляет собой от 0 до 4; G представляет собой H или $C(R')_2-O-C(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_6 алкил; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно варианту осуществления 8, имеющее формулу D:



Формула D

G представляет собой H или $C(R')_2-OC(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_6 алкил; и каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно варианту осуществления 9, где G представляет собой $CH_2-O-C(O)OR$, где R представляет собой C_1-C_5 алкил, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Вариант осуществления 11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемую соль и сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 12. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли и сольвата.

Изобретение можно лучше понять со ссылкой на следующие примеры, которые представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения.

Примеры

Примеры синтеза.

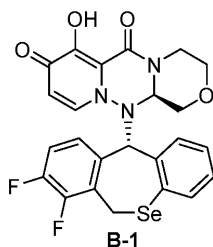
Реагенты и сольваты, используемые далее, могут быть получены из коммерческих источников. Спектры 1H ЯМР записывали на приборе Varian III plus 300 MHz, а ТМС (тетраметилсилан) использовали в качестве внутреннего стандарта. Значимые пики приведены в таблице в следующем порядке: мультиплетность (s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br s, широкий синглет), константа(ы) взаимодействия в герцах (Гц) и число протонов. Результаты масс-спектрометрии представлены в виде отношения массы к заряду, за которым следует относительное содержание каждого иона в скобках. Масс-спектрометрический анализ с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на квадрупольном масс-спектрометре Agilent LC/MSD серии 1200 (колонка: Welchrom XB-C18 (50×4,6 мм, 5 мкм), T=30°C, скорость потока=1,5 мл/мин, длина волны детектирования: 214 нм.

Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой в связи с ними, включая, напри-

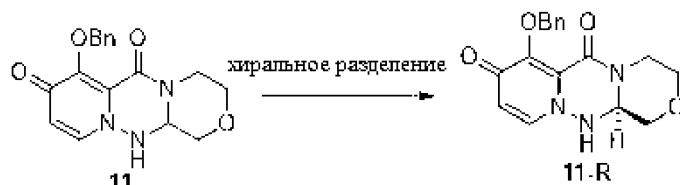
мер, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФА"), этилацетат (ЕА или EtOAc), дихлорметан (ДХМ), диэтиловый эфир, метанол, пиридин, муравьиная кислота (FA) и т.п. Если не указано иное, сольваты, используемые в реакциях по настоящему изобретению, представляют собой инертные органические сольваты, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота и аргона.

Пример 2.

Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидрибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-1).

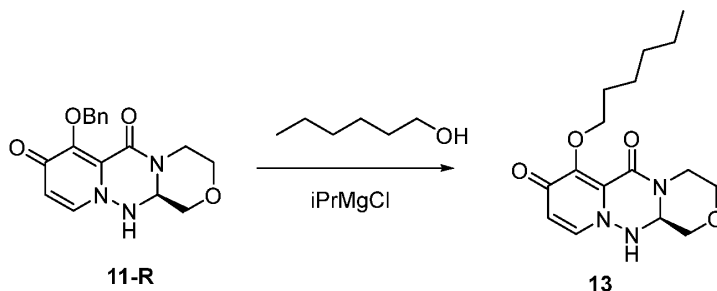


Синтез (R)-7-(бензилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (11-R).



Соединение 11 (7,0 г, 21,4 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ: 60-40% CO₂, растворитель (MeOH), колонка (IA). Собирали пик 1, чтобы получить 11-R (3,2 г, выход 45,7%).

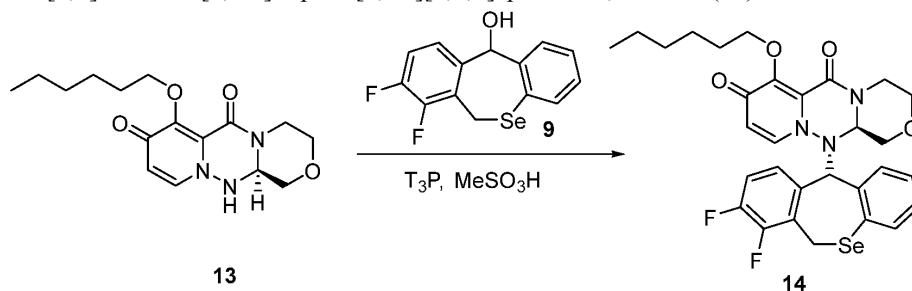
Синтез (R)-7-(гексилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (13).



К раствору гексан-1-ола (5,5 г, 55 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли *i*-PrMgCl (3,7 мл, 3,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Раствор добавляли к суспензии соединения 11-R (3,0 г, 9,17 ммоль) в гексан-1-оле (5,5 г, 55 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию гасили HCl (1 н.) до значения pH 7, экстрагировали EtOAc (20 мл×3) и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением соединения 13 (2,3 г, выход 78,2%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MC Calcd: 321; MC Found: 322 ([M+H]⁺).

Приведенное выше описание синтеза соединения 13 из 11-R может быть катализировано другими реагентами, такими как соли Li или соли K, отличные от *i*-PrMgCl. Например, для превращения соединения 11-R в соединение 13 применяли LDA (диизопропиламид лития), алкиокси соли Li или соли K, LHMDS (бис(триметилсилил)амид лития) или KHMDS (бис(триметилсилил)амид калия).

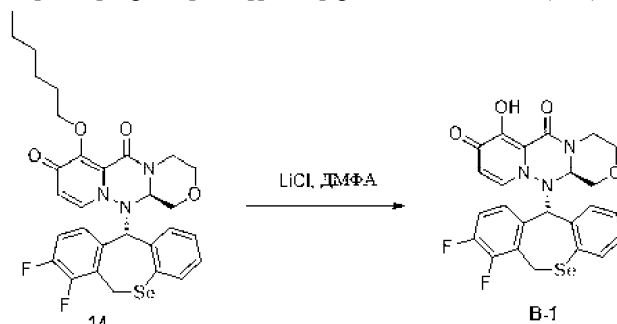
Синтез (R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидрибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-(гексилокси)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксаино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (14).



К суспензии соединения 13 (1,7 г, 5,29 ммоль) в ЕА (12 мл) добавляли гексан (3,5 мл), соединение 9

(1,65 г, 5,3 ммоль), ТзР (6,75 г, 10,6 ммоль), MeSO₃H (1,7 г, 17,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи, и ЖХ-МС показала, что большая часть соединения 13 превратилась в соединение 14. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ЕА (30 мл), добавляли 20% NaOH до значения pH более 8, экстрагировали ЕА, сушили над Na₂SO₄ концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения 14 (1,06 г, выход 32,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС Calcd: 615; МС Found: 616 ([M+H]⁺).

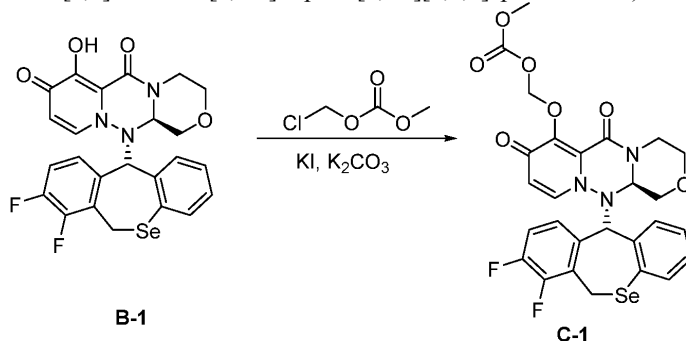
Синтез (R)-12-((S)-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (В-1).



К суспензии соединения 14 (1,06 г, 1,72 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли LiCl (724 мг, 17,2 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 90°С в течение 24 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения В-1 (367 мг, 86,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,41-7,30 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61-5,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,31-5,27 (dd, J=2 Гц и 12,4 Гц, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,13-4,10 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 80% воды (0,1% ТФУ) и 20% ацетонитрила до 30% воды (0,1% ТФУ) и 70% ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 98%, R_t=3,793 мин; МС Calcd.: 531; МС Found: 532 ([M+1]⁺).

Пример 3.

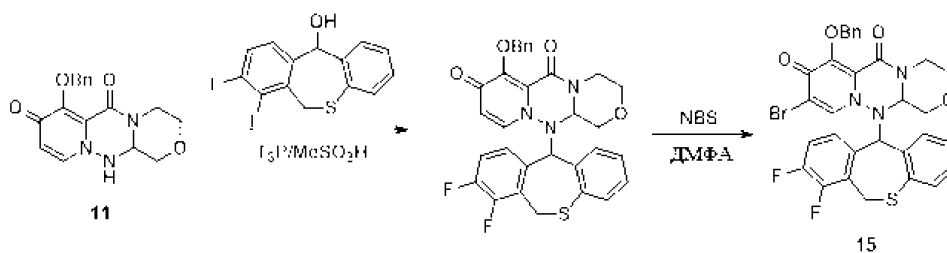
Синтез метил 2-(((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метокси)ацетата (С-1).



К суспензии соединения В-1 (400 мг, 0,75 ммоль) в ДМА (диметилацетамид) (10 мл) добавляли хлорметилметилкарбонат (187 мг, 1,5 ммоль), K₂CO₃ (210 мг, 1,5 ммоль), KI (125 мг, 0,75 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ЕА (20 мл), промывали водой, затем солевым раствором, очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ) с получением соединения С-1 (237 мг, 50,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,36-7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,20 (d, J=8 Гц, 1H), 7,13-6,84 (m, 5H), 6,18-6,16 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,18-5,15 (dd, J=2,8 Гц и 12,8 Гц, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 70% воды (0,1% ТФУ) и 30% ацетонитрила до 30% воды (0,1% ТФУ) и 70% ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 97%, R_t=3,424 мин; МС Calcd.: 619; МС Found: 620 ([M+1]⁺).

Пример 5.

7-(бензилокси)-9-бром-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-с]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-дион (15).



Стадия 1. К суспензии соединения 11 (150 мг, 0,458 ммоль) в ЕА (3,2 мл) добавляли гексан (1,25 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, добавляли T₃P (1,5 г, 2,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ол (175 мг, 0,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, добавляли MeSO₃H (80 мг, 0,83 ммоль), 7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ол (178 мг, 0,67 ммоль) в ЕА (0,5 мл). Смесь перемешивали при 55°C в течение ночи, и ЖХ-МС показала, что большая часть соединения 11 исчезла. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ЕА (30 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали. Остаток суспендировали в МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир) (10 мл) и ПЭ (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-*c*]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-дион (205 мг, выход 78,1%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MC Calcd: 573; MC Found: 574 (M + H⁺).

Стадия 2. К смеси 7-(бензилокси)-12-(7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[*b,e*]тиепин-11-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-1Н-[1,4]оксазино[3,4-*c*]пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6,8-диона (50 мг, 0,087 ммоль) в CCl₄ (10 мл) и ДМФА (0,2 мл) добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (31 мг). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу удаляли растворителем и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 15 (20 мг, выход 35,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. При объединении с другой партией получают всего 65 мг соединения 15. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62-7,60 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 9H), 7,32-7,04 (m, 5H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 6,39-6,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,69-5,60 (m, 2H), 4,46-5,40 (m, 2H), 5,23-5,18 (m, 3H), 5,02 (s, 1H), 4,70-4,62 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,09- 3,71 (m, 6H), 3,43-3,23 (m, 4H), 2,95-2,72 (m, 2H). ЖХ-МС [подвижная фаза: от 60% воды (0,1% ТФУ) и 40% ацетонитрила до 50% воды (0,1% ТФУ) и 50% ацетонитрила за 6 мин, наконец, в этих условиях в течение 0,5 мин] чистота более 96%, R_t=3,385 мин; MC Calcd.: 651, 653; MC Found: 652, 654 (M+1⁺).

Биологические примеры

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить следующими способами *in vitro* и *in vivo*.

Пример 9.

Используя описанные в настоящем документе тестовые анализы, репрезентативные соединения по изобретению тестируют с помощью анализов *in vitro*.

Анализ ингибирования кэп-зависимой эндонуклеазы (СЕН) вируса гриппа.

Приготовленный для анализа раствор буфера 2 (20 mM Трис (трис(гидроксиметил)аминометан), 150 mM NaCl, 2 mM MnCl₂, 10 mM β-меркаптоэтанол, 0,2% Triton-X100, pH 7,9), 6× рабочий раствор соединения и 100 nM рабочего раствора фермента СЕН РАп вируса гриппа (2×). Добавляли 9 мкл рабочего раствора фермента в каждую лунку 384-луночного планшета (Corning, 3676), затем добавляли 3 мкл 6× рабочего раствора соединения в указанную лунку 384-луночного планшета, центрифугировали при 200 g, комнатной температуре в течение 60 с, затем инкубировали планшет при 25°C в течение 20 мин. Результаты представлены в табл. 1.

Следующие процедуры должны быть защищены от воздействия света:

Получали 600 nM рабочего раствора оцДНК-субстрата РА гриппа_2 (3×).

Добавляли 6 мкл 3× рабочего раствора субстрата в каждую лунку 384-луночного планшета, чтобы начать реакцию при 37°C, и инкубировали в течение 4 ч.

Собирали данные с помощью устройства для считывания микропланшетов Victor Nivo при Ex/Em=485 нм/535 нм.

Анализ данных проводился следующим образом:

$$\text{Коэффициент } Z' = 1 - 3 \times (\text{SD}_{\text{Max}} + \text{SD}_{\text{Min}}) / (\text{Mean}_{\text{Max}} - \text{Mean}_{\text{Min}})$$

$$\text{CV}_{\text{Max}} = (\text{SD}_{\text{Max}} / \text{Mean}_{\text{Max}}) \times 100\%$$

$$\text{CV}_{\text{Min}} = (\text{SD}_{\text{Min}} / \text{Mean}_{\text{Min}}) \times 100\%$$

$$\text{S/B} = \text{Сингал} / \text{Фон}$$

Контроль растворителя (макс.): 0,1% ДМСО

Положительный контроль (мин): 1000 nM балоксавириновая кислота.

Уравнение для расчета значения IC₅₀:

$$Y = \text{Нижнее} + (\text{Верхнее} - \text{Нижнее}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{HillSlope})})$$

X: логарифмическое значение соединения;

Y: % ингибирования

Как указано в табл. 1, репрезентативные соединения (за исключением пролекарства С-1) проявляли сильное ингибирующее действие в отношении кэп-зависимой эндонуклеазной активности.

Таблица 1

Ингибирующее действие в отношении ферментативной активности кэп-зависимой эндонуклеазы

Индекс	Соединение	IC ₅₀ CEN (нМ)
1	Балоксавириновая кислота	14
6	В-1	15
7	С-1	1548

Противовирусная активность in vitro

Клетки MDCK (клетки почек собак Мадин-Дарби) высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 15000 клеток/луночку и культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день к клеткам добавляли серийно разведенные соединения и вирусы. Полученные культуры выдерживали при 35°C или 37°C и 5% CO₂ в течение дополнительных 5 дней до тех пор, пока инфекция вируса в вирусном контроле (клетки, инфицированные вирусом, без обработки соединением) не проявляла значительный цитопатический эффект (CPE). Противовирусную активность соединений рассчитывали на основе защиты от вирус-индуцированного CPE при каждой концентрации, нормализованной по вирусному контролю.

Цитотоксичность соединений оценивали в тех же условиях, но без инфекции вируса, параллельно. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью ССК8 в соответствии с руководством производителя.

Противовирусную активность и цитотоксичность соединений выражены в виде % ингибирования и % жизнеспособности соответственно и рассчитаны по формулам, приведенным ниже:

$$\text{Ингибирование (\%)} = (\text{Исходные данные}_{\text{CPD}} - \text{Средний}_{\text{CC}}) / (\text{Средний}_{\text{CC}} - \text{Средний}_{\text{VC}}) \times 100$$

$$\text{Жизнеспособность (\%)} = (\text{Исходные данные}_{\text{CPD}} - \text{Средний}_{\text{MC}}) / (\text{Средний}_{\text{CC}} - \text{Средний}_{\text{MC}}) \times 100$$

Исходные данные_{CPD} указывают значения для лунок, обработанных образцом; Средний_{VC}, Средний_{CC} и Средний_{MC} указывают средние значения для лунок с вирусным контролем, клеточным контролем (клетки без инфекции вируса или обработки соединением) и контрольной средой (только среда) соответственно.

Значения EC₅₀ и CC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism по уравнению "log(ингибитор) в зависимости от отклика -переменный наклон". Данные приведены в табл. 2. Репрезентативные соединения, в частности В-1, проявляли мощную противовирусную активность и небольшую цитотоксичность.

Таблица 2

Противовирусная активность и цитотоксичность in vitro

		В-1			Балоксавириновая кислота	Осельтамивириновая кислота
EC ₅₀ (нМ)	IFV A/PR/8/34 (H1N1)	1,1			0,73	более 100000
	IFV A/WSN/33 (H1N1)	0,32			0,44	более 100000
	A/Weiss/43 (H1N1)	1,2			0,74	476
	Резистентный к осельтамивиру A/Weiss/43 (H1N1)	1,1			1,0	более 100000

A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	0,37			0,66	231
A/Hongkong/8/68 (H3N2)	0,68			1,7	20
B/Florida/78/2015	25			16	8481
B/Lee/40	12			6,3	749
CC ₅₀ (мкМ)	13			12	более 100

Пример 10.

Противовирусная активность *in vivo*

В этом исследовании использовали мышей Balb/c в возрасте 6-8 недель. Разбавитель для вируса гриппа PR/8/34 набирали пипеткой и инокулировали интраназально в количестве 1000 БОЕ (бляшкообразующая единица) в 50 мкл/животное после глубокого наркоза животных в день инокуляции (день 0). Растворы для дозирования В-1 готовили в смеси 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды в концентрации 0,5 мг/мл. Растворы для дозирования С-1 готовили в смеси 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды в концентрации 0,15 мг/мл и 0,5 мг/мл. Растворы для дозирования осельтамивира фосфата готовили в PBS X1 в концентрации 1 мг/мл. Носитель представлял собой раствор 5% ДМСО/40% ПЭГ400/55% воды. В-1, С-1, осельтамивира фосфат или носитель вводили перорально (РО) по схеме два раза в день (ВІD) (8/16 ч) с 1 по 7 день в дозе 10 мл/кг/день, при этом первую дозу вводили через 24 ч после инокуляции вируса. Массу тела и выживаемость животных непрерывно контролировали с 0 по 14 день. Животные, потерявшие более 35% массы тела, подлежат эвтаназии и включаются в число умерших. Массу тела и выживаемость животных подвергали статистическому анализу для оценки эффективности *in vivo* В-1, С-1, осельтамивира фосфата и носителя в мышинной модели инфекции гриппа. Результаты суммированы на фиг. 1А и фиг. 1В.

В группе, получавшей носитель, инфекция вируса гриппа PR/8/34 вызывала значительную потерю массы тела, и все мыши погибли на 8 день. Лечение С-1 приводило к значительному дозозависимому улучшению в отношении потери массы тела. Потеря массы тела при лечении С-1 в дозе 5 мг/кг была минимальной. Аналогичным образом, лечение В-1 в дозе 5 мг/кг также продемонстрировало мощную противовирусную эффективность с минимальной потерей массы тела. Все мыши в группах лечения В-1 и С-1 выжили на протяжении всего исследования. Лечение осельтамивиром не привело к существенному улучшению в отношении потери массы тела, и 60% мышей погибли.

Пример 11.

Проводили изучение метаболизма лекарственного средства и фармакокинетики репрезентативных соединений.

Фармакокинетика у крыс

В-1 вводили самцам крыс SD, которые не воздерживались от приема пищи (возраст 6-8 недель, 200-300 г, по 3 животных в каждой группе), внутривенно (IV) болюсно в дозе 0,25 мг/кг и перорально через зонд (РО) в дозе 3 мг/кг. С-1 вводили 3 самцам крыс SD, которые не воздерживались от приема пищи, перорально через зонд в дозе 3 мг/кг. Образцы крови (примерно 0,2 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (К₂ ЭДТА) в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для РО введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 5 мин в центрифуге, охлаждаемой при 4°C. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентрации В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (Phoenix™, версия 8.0). Результаты ФК приведены в таблице 4. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у крыс составляет 14%; и пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 составляет 30%. Напротив, пероральная биодоступность балоксавира у крыс составляет 0,69% после перорального введения балоксавира, и пероральная биодоступность балоксавира у крыс составляет 9,8-14,7% после введения его пролекарства балоксавира марбоксила (документ NDA Балоксавир марбоксил).

Таблица 4

ФК-параметры у крыс SD

	Единицы измерения	В-1 IV 0,25 мг/кг n = 3	В-1 РО 3 мг/кг n = 3	С-1 РО 3 мг/кг n = 3
$t_{1/2}$	ч	4,0	3,1	3,5
T_{max} (время достижения максимальной концентрации)	ч		2,6	1,7
C_{max}	нг/мл		21	37
AUC_{last}	ч×нг/мг	84	123	280
AUC_{inf}	ч×нг/мл	92	149	289
F	%		14	30

Фармакокинетика у мышей

В-1 вводили самцам мышей CD-1 (возраст 4-6 недель, 20-30 г, по 3 животных в каждой группе) внутривенно (IV) болюсно в дозе 1 мг/кг и перорально через зонд (РО) в дозе 10 мг/кг. С-1 вводили 3 самцам мышей CD-1 перорально через зонд в дозе 10 мг/кг. Все животные имели свободный доступ к пище и воде до введения дозы. Образцы крови (примерно 0,03 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие гепарин натрия в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для РО введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 5 мин в центрифуге, охлаждаемой при 4°C. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентраций В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (Phoenix™, версия 8.0). Результаты ФК представлены в табл. 5. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у мышей составляет 35%; и пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 составляет 55%.

Таблица 5

ФК-параметры у самцов мышей CD-1

	Единицы измерения	В-1 IV 1 мг/кг n = 3	В-1 РО 10 мг/кг n = 3	С-1 РО 10 мг/кг n = 3
$T_{1/2}$	ч	4,1	3,4	3,2
T_{max}	ч		5,3	1,7
C_{max}	нг/мл		165	330
AUC_{last}	ч×нг/мг	601	2129	2834
AUC_{inf}	ч×нг/мл	608	2147	2851
F	%		35	55

Фармакокинетика у обезьян

В-1 вводили самцам яванских макаков (возраст 2-5 лет, 2-5 кг, по 3 животных в каждой группе) внутривенно (IV) болюсно в дозе 0,25 мг/кг и перорально через зонд (РО) в дозе 1 мг/кг. Животные в группе IV введения имели свободный доступ к пище и воде (не воздерживались от приема пищи), а животные в группе РО введения воздерживались от приема пищи в течение ночи перед введением дозы (воздерживались от приема пищи). С-1 вводили самцам яванских макаков (которые воздерживались или не воздерживались от приема пищи, по 3 в каждой группе) перорально через зонд в дозе 1 мг/кг. Образцы крови (примерно 0,5 мл в каждый момент времени) собирали через яремную вену в пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2 ЭДТА) в качестве антикоагулянта, через 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для IV введения и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения дозы для РО введения. Затем образцы крови центрифугировали в течение 10 минут в центрифуге, охлаждаемой при 2-8°C. Полученные образцы плазмы анализировали с использованием ЖХ/МС/МС для определения концентрации В-1. Для расчета фармакокинетических (ФК) параметров использовали некомпартментную модель с программным обеспечением WinNonlin (Phoenix™, версия

6.1). Результаты ФК приведены в таблице 6. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд В-1 у обезьян составляет 27%. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд введения пролекарства С-1 составляет 57% и 53% для воздерживающихся и для не воздерживающихся от приема пищи, соответственно; и условия кормления не влияли на всасывание при пероральном введении С-1. С другой стороны, пероральная биодоступность балоксавира после введения его пролекарства балоксавира марбоксил в значительной степени зависела от условий кормления. Пероральная биодоступность балоксавира составляла 10,5-11,5% и 50,6%, соответственно, после перорального введения балоксавира марбоксил обезьянам, не воздерживающихся от приема пищи, и обезьянам, воздерживающихся от приема пищи (документ NDA Балоксавир марбоксил).

Таблица 6

ФК-параметры у яванских макаков

	Единицы измерения	В-1 IV 0,25 мг/кг n = 3	В-1 PO 1 мг/кг n = 3	С-1 PO 1 мг/кг n = 3	
				Воздержание от приема пищи	Отсутствие воздержания от приема пищи
$t_{1/2}$	ч	11	9,4	9,6	8,9
T_{max}	ч		3,3	2,0	2,0
C_{max}	нг/мл		267	52	54
AUC_{last}	ч×нг/мл	204	231	414	400
AUC_{inf}	ч×нг/мл	257	274	503	469
F	%		27	57	53

Включение атома селена привело к благоприятным фармакокинетическим и биологическим свойствам. Пероральная биодоступность В-1 составляла 14% и 30% соответственно после перорального введения крысам В-1 и С-1. Пероральная биодоступность В-1 и С-1 составляла 35% и 55% у мышей CD-1 соответственно. Пероральная биодоступность В-1 у обезьян составляла 27% после перорального введения В-1. Пероральная биодоступность В-1 после перорального введения через зонд пролекарства С-1 воздерживавшимся и не воздерживавшимся от приема пищи обезьянам составляла 57% и 53% соответственно; и условия кормления не влияли на всасывание при пероральном введении С-1. Кроме того, как В-1, так и С-1 продемонстрировали мощную противовирусную активность в мышинной модели вируса гриппа PR/8/34, как показано на фиг. 1А и фиг. 1В.

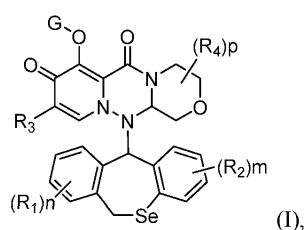
Пример 12.

Исследование токсичности С-1 проводили на крысах Sprague Dawley (SD). С-1 в дозе 20, 100 и 500 мг/кг или носитель (0,5% мас./об. СМС-Na и 0,1% об./об. Tween-80 в деионизированной воде) вводили перорально через зонд крысам Sprague Dawley (7-9 недель, примерно 250-300 г для самцов и примерно 200-250 г для самок) один раз ежедневно в течение 7 дней. Использовали 8 самок и 8 самцов в каждой группе доз. Никаких токсических явлений, связанных с С-1 (включая аномальные клинические наблюдения, изменения массы тела, изменения в потреблении пищи и изменения макропатологии) не наблюдалось при всех уровнях доз. С-1 хорошо переносилась, и максимально переносимая доза (MTD) у крыс Sprague Dawley превышала 500 мг/кг/день.

Следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами осуществления и аспектами раскрытия, описанными выше, так как могут быть сделаны изменения конкретных вариантов осуществления и аспектов, которые все еще подпадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Все документы, которые цитируются или на которые делается ссылка в данном документе, явно включены посредством ссылки.

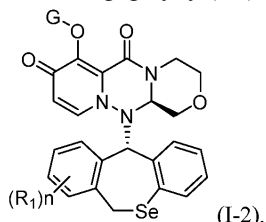
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



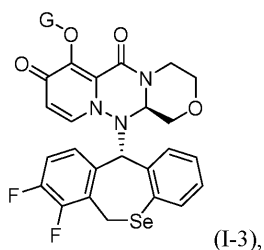
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где:
 каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;
 каждый R_2 представляет собой H;
 R_3 представляет собой H;
 каждый R_4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;
 каждый n и m независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;
 p представляет собой 0; и
 G представляет собой H или $C(R')_2-O-C(O)OR$, где
 R представляет собой C_1 - C_6 алкил; и
 каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 алкила.

2. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (I-2):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

3. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (I-3):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

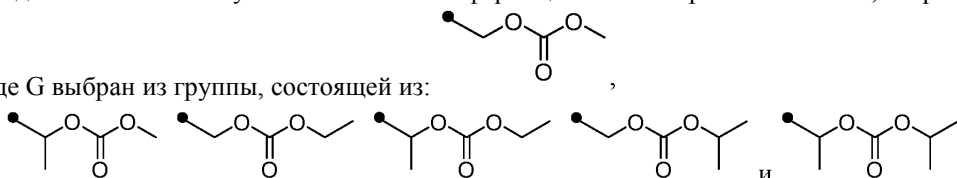
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G представляет собой $C(R')_2-O-C(O)OR$.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват, где G представляет собой $CH_2-O-C(O)OR$, где R представляет собой C_1 - C_6 алкил.

7. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или

сольват, где G выбран из группы, состоящей из:



8. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-6,8-диона (B-1) и
 (((R)-12-((S)-7,8-дифтор-6,11-дигидродибензо[b,e]селенепин-11-ил)-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)окси)метил метил карбоната (C-1),
 или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или сольват.

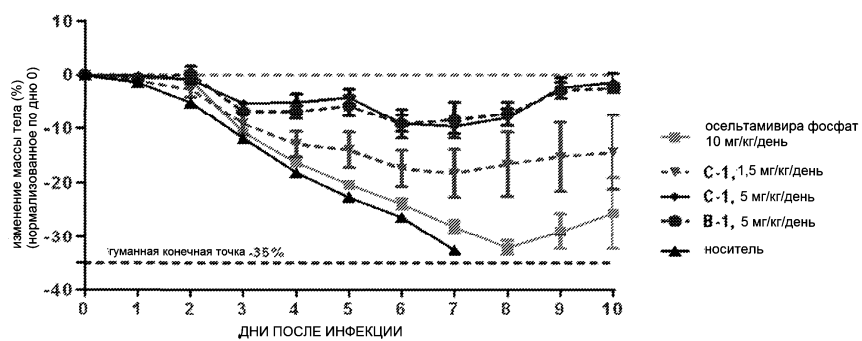
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или сольват, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

10. Способ лечения гриппа, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата, или фармацевтической композиции по п.9.

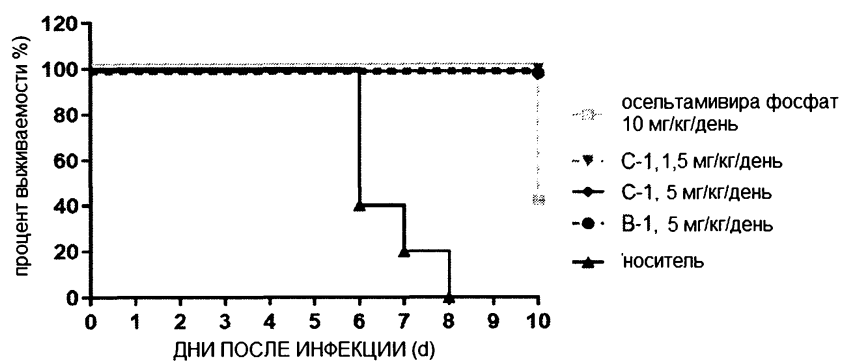
11. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата для лечения гриппа.

12. Применение фармацевтической композиции по п.9 для лечения гриппа.

13. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения гриппа.



Фиг. 1А



Фиг. 1В

