



(51) МПК  
*C07D 455/06* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)  
*A61P 31/20* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016146365, 11.05.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 13.05.2014 CN PCT/CN2014/077354;  
 18.03.2015 CN PCT/CN2015/074462

(43) Дата публикации заявки: 19.06.2018 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: 13.12.2016

(86) Заявка PCT:  
 EP 2015/060284 (11.05.2015)

(87) Публикация заявки PCT:  
 WO 2015/173164 (19.11.2015)

Адрес для переписки:  
 197101, Санкт-Петербург, А/я 128, "АРС-ПАТЕНТ", С. В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН)**

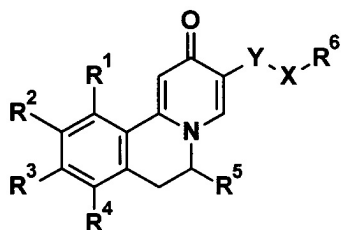
(72) Автор(ы):

**ЯН Сун (СН),  
 ХАНЬ Синчунь (СН),  
 ВАН Чжаньго (СН)**

(54) **НОВЫЕ ДИГИДРОХИНОЛИЗИНОНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

X представляет собой кислород или N-R<sup>7</sup>;

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C(O);

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, или C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой водород; галоген; C<sub>1-6</sub>алкил, который является незамещенным или замещен один или более раз фтором; или C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, который является незамещенным или замещен

один или более раз фтором; циано; морфолинил; или R<sup>8</sup>-O-, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или замещен один или более раз фтором, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонил, циано, C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом, C<sub>1-6</sub>-алкиламино, диC<sub>1-6</sub>-алкиламино, гидроксид, фенилом, пирролидинилом или тетрагидропиранилол;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой водород; C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или замещен один или более раз фтором; C<sub>1-6</sub>-алкокси; C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом или C<sub>3-7</sub>-циклоалкил-C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонил; гидроксид; 1H-тетразол-5-ил; C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или замещен один или более раз фтором, C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом, карбоксил-C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-, фенилом, гидроксид, C<sub>1-6</sub>-алкокси, амино, C<sub>1-6</sub>-алкиламино или диC<sub>1-6</sub>-алкиламино;

R<sup>7</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен карбоксилем;

или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или диастереомеры.

2. Соединение формулы I по п. 1, где

X представляет собой кислород или N-R<sup>7</sup>;

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C(O);

R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-6</sub>-алкокси;

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>8</sup>-O-, где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом или фенилом;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен трифторметилом; или C<sub>3-7</sub>-циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой водород; C<sub>1-6</sub>-алкил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен фенилом, гидроксид, C<sub>1-6</sub>-алкокси, карбоксид, диC<sub>1-6</sub>-алкиламино; гидроксид; 1H-тетразол-5-ил или C<sub>1-6</sub>-алкилсульфонил;

R<sup>7</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен карбоксилем;

или их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или диастереомеры.

3. Соединение формулы I по п. 2, где

X представляет собой кислород или N-R<sup>7</sup>;

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C(O);

$R^1$  представляет собой водород или хлор;  
 $R^2$  представляет собой водород, метокси или хлор;  
 $R^3$  представляет собой  $R^8-O-$ , где  $R^8$  представляет собой метил, этил, пропил, изобутил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен метокси, циклопропилом или фенилом;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трифторметилметил, трет-бутил или циклобутил;

$R^6$  представляет собой водород; метил, этил, пропил, изопропил или изобутил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен фенилом, гидроксид, метокси, карбокси, диметиламино; гидроксид; 1H-тетразол-5-ил или метилсульфонил;

$R^7$  представляет собой водород или метил;

или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен карбоксилатом;

или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры или диастереомеры.

4. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^1$  представляет собой водород.

5. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкокси или галоген.

6. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^2$  представляет собой метокси или хлор.

7. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^3$  представляет собой  $R^8-O-$ , где  $R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен  $C_{1-6}$ алкокси или фенилом.

8. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^3$  представляет собой  $R^8-O-$ , где  $R^8$  представляет собой метил или пропил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен метокси или фенилом.

9. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен фтором; или  $C_{3-7}$ циклоалкил.

10. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^5$  представляет собой этил или изопропил.

11. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^6$  представляет собой водород; метил, этил, пропил, изопропил или изобутил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен фенилом, гидроксид, метокси, карбокси, диметиламино; гидроксид; 1H-тетразол-5-ил или метилсульфонил.

12. Соединение формулы I по п. 1, где  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, который является незамещенным или один раз или два раза замещен карбоксилатом.

13. Соединение по п. 1, где

X представляет собой кислород, NH или  $N(C_{1-6}$ алкил);

Y представляет собой  $CH_2$  или  $C(O)$ ;

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкокси или галоген;

$R^3$  представляет собой  $R^8-O-$ ,

где R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, который является незамещенным или один раз замещен фенилом или C<sub>1-6</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-7</sub>циклоалкил;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилсульфонил; 1Н-тетразол-5-ил; C<sub>1-6</sub>алкил, который является незамещенным или один раз замещен C<sub>1-6</sub>алкокси;

или его фармацевтически приемлемые соли или энантиомеры.

14. Соединение по п. 1, где

X представляет собой кислород, NH или N(CH<sub>3</sub>);

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C(O);

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> представляет собой метокси или хлор;

R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>8</sup>-O-,

где R<sup>8</sup> представляет собой метил, этил, пропил или изобутил, который является незамещенным или один раз замещен фенилом или метокси;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>5</sup> представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или циклобутил;

R<sup>6</sup> представляет собой метилсульфонил; 1Н-тетразол-5-ил; метил; или изопропил, который замещен один раз метокси;

или его фармацевтически приемлемые соли или энантиомеры.

15. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

N-бензил-9-бензилокси-6-этил-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-N-метил-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-N-метилсульфонил-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-2-оксо-N-пропил-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-N-(2-гидроксиэтил)-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-N-(2-гидрокси-1-метил-этил)-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-N-[2-(диметиламино)этил]-6-этил-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-2-оксо-N-втор-бутил-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбогидроксамовая кислота;

9-бензилокси-N-[2-(диметиламино)-1-метил-этил]-6-этил-10-метокси-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-N-(2-метоксиэтил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[a]хинолизин-3-карбоксамид;

4-[6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбонил]морфолин-2-карбоновая кислота;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

N-бензил-6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-этил-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

9-этокси-6-этил-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-этил-9-изобутокси-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

9-(циклопропилметокси)-6-этил-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-этил-3-(гидроксиметил)-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

4-[[6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-ил]метил]морфолин-3-карбоновая кислота;

1-[[6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-ил]метил]пиперидин-2-карбоновая кислота;

1-[[6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-ил]метил]пирролидин-2-карбоновая кислота;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-3-(1-пиперидилметил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-3-(пирролидин-1-илметил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-3-(морфолинометил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-3-(метиламинометил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

3-[(диметиламино)метил]-6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-этил-10-метокси-3-(метоксиметил)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-циклобутил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

(6R)-6-этил-9,10-диметокси-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-трет-бутил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-циклобутил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

11-хлор-6-изопропил-9-(2-метоксиэтокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

9,10-диметокси-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-изопропил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

10-хлор-6-изопропил-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

(+)-10-хлор-6-изопропил-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

и их фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

9-бензилокси-6-этил-10-метокси-N-метилсульфонил-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

9-этокси-6-этил-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-этил-9-изобутоксид-10-метокси-N-(2-метокси-1-метил-этил)-2-оксо-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

3-[(диметиламино)метил]-6-этил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-этил-10-метокси-3-(метоксиметил)-9-(3-метоксипропокси)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-2-он;

6-трет-бутил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

6-циклобутил-10-метокси-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

10-хлор-6-изопропил-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

(+)-10-хлор-6-изопропил-9-(3-метоксипропокси)-2-оксо-N-(1H-тетразол-5-ил)-6,7-дигидробензо[а]хинолизин-3-карбоксамид;

и их фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 для лечения или профилактики инфекции ВГВ.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 и терапевтически инертный носитель.

20. Применение соединения по любому из пп. 1-16 для лечения или профилактики инфекции ВГВ.

21. Применение соединения по любому из пп. 1-16 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции ВГВ.

22. Применение соединения по любому из пп. 1-16 для ингибирования продукции или секреции HBsAg.

23. Способ лечения или профилактики инфекции ВГВ, который включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16.