

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012105073/04, 16.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.07.2009 AU 2009903329

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.02.2012(86) Заявка РСТ:
AU 2010/000905 (16.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/006208 (20.01.2011)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

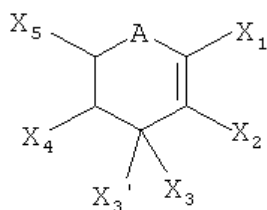
(71) Заявитель(и):

ГРИФФИТ ЮНИВЕРСИТИ (AU)

(72) Автор(ы):

**ФОН ИЦШТАЙН Марк (AU),
ДЬЯСОН Джеффри Клиффорд (AU),
ТОМСОН Робин (AU),
РУДРАВАР Сантош (AU),
ПАСКОЛУТТИ Мауро (AU)**(54) **ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ АГЕНТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I), которое является избирательным ингибитором
сиалидаз группы 1 вирусов гриппа А

I

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или пролекарство,
где А представляет собой О, S или NR₁;R₁ представляет собой водород, возможно замещенный алкил, возможно замещенный
арил, возможно замещенный ацил или возможно замещенный сульфонил;X₁ представляет собой CO₂H, P(O)(OH)₂, NO₂, SO₂H, SO₃H, -C(O)NHOH или тетразол;X₂ представляет собой алкил, аралкил, алкенил, алкинил, возможно замещенный
алкил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный алкенил, возможно
замещенный алкинил, OR₂, SR₂, NR₂R'₂ или замещенный триазол,где R₂ и R'₂ независимо выбраны из возможно замещенного ацила, возможно

замещенного сульфонила, алкила, алкенила, алкинила, возможно замещенного алкила или возможно замещенного алкенила

или R_2' представляет собой водород;

X_3 и X_3' независимо выбраны из водорода, R_3 , галогена, CN, OR_3 , NR_3R_3' , NHC $(NR_3)N(R_3)_2$, N_3 , SR_3 , $-O-CH_2-C(O)-NR_3R_3'$, $-O-CH_2-C(NH)-NR_3R_3'$, $-O-CH_2-C(S)-NR_3R_3'$ и возможно замещенного триазола

или X_3 и X_3' вместе представляют собой $=O$, $=N-OR_3$ или $=CH-R_3$,

где R_3 и R_3' независимо выбраны из водорода, возможно замещенного ацила, возможно замещенного сульфонила, алкила, аралкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероциклила, возможно замещенного алкила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного алкенила, $-C(O)R_8$ и $-S(O)_2R_8$,

где R_8 выбран из возможно замещенного алкила и возможно замещенного алкенила;

X_4 представляет собой NR_4R_4' , OR_4 , SR_4 , $CH_2C(O)R_4$, $CH_2C(O)OR_4$, $CH_2C(O)NR_4R_4'$, CHR_4NO_2 , CHR_4CN , CHR_4R_4' или CH_2NHR ,

где R_4 и R_4' независимо выбраны из водорода, возможно замещенного ацила, возможно замещенного тиаацила, возможно замещенного сульфонила, алкила, алкенила, алкинила, возможно замещенного алкила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного алкенила, возможно замещенного гетероарила и возможно замещенного гетероциклила;

X_5 представляет собой возможно замещенный алкил, возможно замещенный аралкил, возможно замещенный алкенил, возможно замещенный алкинил, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный гетероциклил, $-C(O)R_5$, $-CO_2R_5$, $C(O)NR_5R_5'$, $-P(O)(OR_5)(OR_5')$, $-P(O)(OR_5)(NR_5R_5')$, $-P(O)(NR_5R_5')_2$, CN, OR_6 , азид, NHR_6 , NR_6R_6' , SR_6 или возможно замещенный триазол,

где R_5 и R_5' независимо выбраны из водорода, возможно замещенного алкила, возможно замещенного алкенила, возможно замещенного арила или гетероарила, и

R_6 и R_6' независимо выбраны из возможно замещенного ацила, возможно замещенного сульфонила, возможно замещенного алкила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного алкенила, возможно замещенного арила, гетероарила или гетероциклила.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой О.

3. Соединение по п.1, где X_1 представляет собой CO_2H , или $P(O)(OH)_2$, или их сложный эфир.

4. Соединение по п.3, где X_1 представляет собой CO_2H .

5. Соединение по п.1, где X_2 представляет собой алкил, аралкил, алкенил, возможно замещенный алкил, возможно замещенный аралкил или возможно замещенный алкенил.

6. Соединение по п.1, где X_2 представляет собой OR_2 , SR_2 , NR_2R_2' .

7. Соединение по п.1, где X_3' представляет собой водород и X_3 выбран из R_3 , OR_3 , NR_3R_3' , NHC $(NR_3)N(R_3)_2$, N_3 , SR_3 и возможно замещенного триазола,

где R_3 и R_3' независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, возможно

замещенного алкила, возможно замещенного алкенила, $-C(O)R_8$ или $-S(O)_2R_8$,

где R_8 выбран из возможно замещенного алкила и возможно замещенного алкенила.

8. Соединение по п.1, где X_4 представляет собой $-NR_4R_4'$, R_4 представляет собой возможно замещенный ацил и R_4' представляет собой водород.

9. Соединение по п.8, где R_4 представляет собой ацил.

10. Соединение по п.1, где X_5 означает CH_2YR_7 , $CHYR_7CH_2YR_7$ или $CHYR_7CHYR_7CH_2YR_7$,

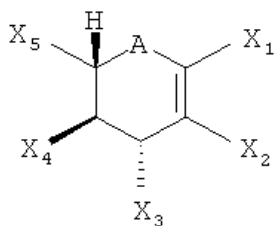
где Y представляет собой O , S или NR_7' , и последовательные группировки Y в группе X_5 являются одинаковыми или разными, или

где заместитель YR_7 представляет собой $=O$, $=N-OR_7$ или $=CHR_7$, или

где две соседние группы YR_7 вместе образуют часть кольцевой структуры, которая возможно содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O , S и N , и возможно замещена; в частности эпоксидной, азиридиновой, 5- или 6-членной циклической эфирной группы,

и R_7 и R_7' независимо выбраны из водорода, возможно замещенного ацила, возможно замещенного сульфонил, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)_2$, возможно замещенного алкила, возможно замещенного аралкила, возможно замещенного алкенила, возможно замещенного аралкила и возможно замещенного алкенила.

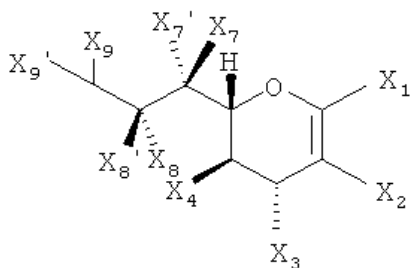
11. Соединение общей формулы (II), которое является избирательным ингибитором сиапидаз группы 1 вирусов гриппа А



II

где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и X_5 такие, как определено в любом из пп.1-10.

12. Соединение общей формулы (III), которое является избирательным ингибитором сиапидаз группы 1 вирусов гриппа А



III

где X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 такие, как определено в любом из пп.1-10,

один из X_7 и X_7' представляет собой водород,

один из X_8 и X_8' представляет собой водород,

один из X_9 и X_9' представляет собой водород и

$X_7, X_7', X_8, X_8', X_9$ и X_9' являются одинаковыми или разными и выбраны из H, OR₇, NR₇R_{7'}, SR₇ или возможно замещенного триазола или

вместе X_7 и X_7' , X_8 и X_8' , или X_9 и X_9' образуют =O, или =N-OR₇.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(4,4-диметилпент-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(4,4-диметилпент-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-циклогексил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-циклогексил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-фенил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-фенил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[3'-(пара-толил)-проп-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата (8d, R = 4-CH₃Ph),

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[3'-(пара-толил)-проп-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[3'-(4-трет-бутоксифенил)-проп-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[3'-(4-трет-бутоксифенил)-проп-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-енонановой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-нафтил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(3'-нафтил-проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[4'-(3,4-диметоксифенил)-бут-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-[4'-(3,4-диметоксифенил)-бут-2'-енил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-3-С-(3'-ацетоксипропил)-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-3-С-(3'-гидроксипропил)-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-пропил-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-пропил-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,

метил-5-ацетида-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-пропенил-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

метил-5-ацетида-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,

метил-5-ацетамидо-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-8,9-О-изопропилиден-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,
 метил-5-ацетамидо-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-4-О-этил-8,9-О-изопропилиден-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,
 метил-5-ацетамидо-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-4-О-этил-8,9-О-изопропилиден-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,
 5-ацетамидо-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-4-О-этил-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,
 2-метил-(метил 7,8,9-три-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-С-(проп-2'-енил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноат)-[4,5-d]-2-оксазолина,
 метил-5-ацетамидо-7,8,9-три-О-ацетил-2,6-ангидро-4-азидо-3-С-(проп-2'-енил)-3,4,5-тридезокси-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,
 метил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-О-этил-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата,
 5-ацетамидо-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-О-этил-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еновой кислоты,
 метил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-О-(2'-азидоэтил)-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата и
 метил-5-ацетамидо-4,7,8,9-тетра-О-ацетил-2,6-ангидро-3,5-дидезокси-3-О-[2'-(4"-изобутил-[1",2",3"]триазол-1"-ил)этил]-D-глицеро-D-галакто-нон-2-еноата.

14. Соединение, которое представляет собой поливалентное представление любого одного или соединений по любому из пп.1-13, содержащее множество указанных соединений, связанных через линкер с поливалентной матрицей.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ предупреждения или лечения гриппа у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп.1-14.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения гриппа.

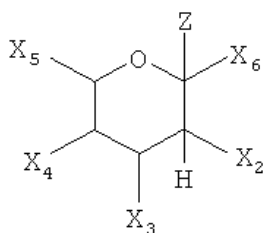
18. Применение соединения по любому из пп.1-14 в предупреждении или лечении гриппа.

19. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-10, включающий следующие стадии:

1) обеспечение наличия соединения общей формулы (IV), где X_2 , X_3 , X_4 и X_5 такие, как определено в любом из пп.1-10, и могут быть защищены защитными группами,

X_6 представляет собой X_1 или функциональную группу, которая может быть модифицирована с образованием X_1 , где X_6 может быть выбран из CHO, CN, CH_2OR' , тиазола, но ими не ограничен, и

Z представляет собой группу, которая может быть активирована, чтобы сделать возможным бета-элиминирование;



(IV)

- 1) элиминирование H-Z из соединения общей формулы (IV);
- 2) превращение X_6 в X_1 , когда он является иным, чем X_1 ;
- 3) возможно функционализация X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и/или X_5 и
- 4) возможно удаление защитных групп с X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и/или X_5 .

20. Способ по п.19, где:

Z представляет собой галогенид и элиминирование осуществляют в основных условиях; или

Z представляет собой галогенид и элиминирование осуществляют в присутствии реагента на основе тяжелого металла; или

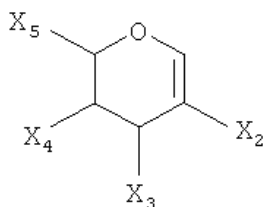
Z представляет собой ацилокси и элиминирование осуществляют в кислотных условиях Льюиса; или

Z представляет собой алкокси и элиминирование осуществляют в условиях ацетолиза; или

Z представляет собой фосфит и элиминирование осуществляют в кислотных условиях Льюиса.

21. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из п.п.1-10, включающий следующие стадии:

- 1) обеспечение наличия соединения общей формулы (V)



(V)

где X_2 , X_3 , X_4 и X_5 такие, как определено, и могут быть защищены защитными группами;

2) введение X_1 в соединение общей формулы (V) прямым литиированием C-1 с последующим взаимодействием литиированного соединения с EX_1 , где E представляет собой электрофил, и X_1 может быть защищен защитной группой;

- 3) возможно функционализация X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и/или X_5 ; и
- 4) возможно удаление защитных групп с X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и/или X_5 .