

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
25 октября 2007 (25.10.2007)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2007/120079 A2

(51) Международная патентная классификация:
C07D 209/42 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2007/000179

(22) Дата международной подачи:
13 апреля 2007 (13.04.2007)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2006112818 18 апреля 2006 (18.04.2006) RU

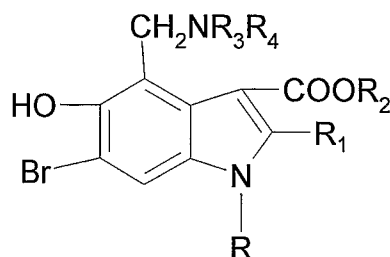
(71) Заявитель (для всех указанных государств,
кроме US): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МБФ" (OBSHESTVO
S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTJU
"MBF") [RU/RU]; ул. Курчатова, д. 24а, Обнинск,
Калужская обл., 249031 Obninsk (RU).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для US):
РОЗИЕВ Рахимджан Ахметджанович (ROZIEV,
Rakhimdzhah Akhmetdzhanovich) [RU/RU]; ул.
Энгельса, д. 23/21, кв. 303, Обнинск, Калужская
обл., 249031, Obninsk (RU). ВЕРХОВСКИЙ Юрий
Григорьевич (VERKHOVSKY, Jury Grigorievich)
[RU/RU]; 2, ул. Курчатова, дом 22а, кв.44, Обнинск,
Калужская обл., 249032, Obninsk (RU). ТРОФИМОВ
Федор Александрович (TROFIMOV, Fedor Alexan-
drovich) [RU/RU]; пр. Маркса, дом 28, кв.36, Обнинск,
Калужская обл., 249034, Obninsk (RU). ЦЫШКОВА
Нина Гавриловна (TSYSHKOVA, Nina Gavrilovna)
[RU/RU]; пр. Маркса дом 54 кв 17, г. Обнинск,
Калужская обл., 249032, Obninsk (RU). ШЕВЧЕНКО
Елена Сергеевна (SHEVCHENKO, Elena Sergeevna)
[RU/RU]; ул. М.К.Тихонравова, дом 36, кв. 101,
Юбилейный, Московская обл., 141092, Obninsk
(RU). БУРЦЕВА Елена Ивановна (BURTSEVA,
[продолжение на следующей странице]

(54) Title: 4-AMINOMETHYL-6-BROMINE-5-HYDROXYINDOL-3-CARBOXYLATE DERIVATIVES, METHOD FOR THE
PRODUCTION (VARIANTS) AND THE USE THEREOF

(54) Название изобретения: ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОМЕТИЛ-6-БРОМ-5-ГИДРОКСИИНДОЛ-3-
КАРБОКСИЛАТОВ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И ПРИМЕНЕНИЕ



(I)

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular to antiviral prophylactic and therapeutic agents and to methods for the production thereof. The inventive agents are embodied in the form of 4-aminomethyl-6-bromine-5-hydroxyindol-3-carboxylate derivatives of general formula (I), wherein R is alkyl, aryl, cyclohexyl, cycloheptyl, R₁-C₁-C₃-alkyl, CH₂-X-C₁-C₅-alkyl, CH₂-X-C₁-C₅-aryl, CH₂-X-C₁-C₅-heterocycle, X is N, O, S, R₂ is C₁-C₅-alkyl, R₃ and R₄ have equal CH₃ or C₁-C₅-alkyl value, NR₃R₄ is a 5-10-membered heterocycle which can contain N, O, S in the form of a heteroatom. The methods for producing said derivatives and the use thereof and the salts thereof for preparing medicinal agents for treating influenza of type A or B are also disclosed. The technical result consists of the extended range of antiviral activity.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины и касается противовирусных профилактических и лечебных средств и способов их получения. Предложены производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы: R – алкил, арил, циклогексил, циклогептил, R₁ – C₁ – C₃ – алкил, CH₂ – X – C₁ – C₅ – алкил, CH₂ – X – C₁ – C₅ – арил, CH₂ – X – C₁ – C₅ – гетероцикл, X – N, O, S, R₂ – C₁ – C₅ – алкил, R₃, R₄ имеют одинаковое значение CH₃ или C₁ – C₅ – алкил, NR₃ R₄ – 5-10 членный гетероцикл, который может содержать в качестве гетероатома N, O, S. Предложены способы получения указанных производных, а также их применение и применение их солей для приготовления лекарственных средств для лечения гриппа типа А или В. Технический результат – расширение спектра противовирусного действия.

WO 2007/120079 A2



Elena Ivanovna) [RU/RU]; Волоколамское шоссе, д. 15/22, кв. 108, Москва, 125080, Moscow (RU). **ЦЫБ Анатолий Федорович (TSYB, Anatoliy Fedorovich)** [RU/RU]; ул. Горького, д. 72, кв. 4, Обнинск, Калужская обл., 249039, Obninsk (RU).

(74) **Агент:** **ТИХОНОВ Сергей Васильевич (TIKHONOV, Sergey Vasilievich)**; а/я 9004, Обнинск, Калужская обл., 249039, Obninsk (RU).

(81) **Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта

В отношении двубуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. "Пояснения к кодам и сокращениям", публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня PCT.

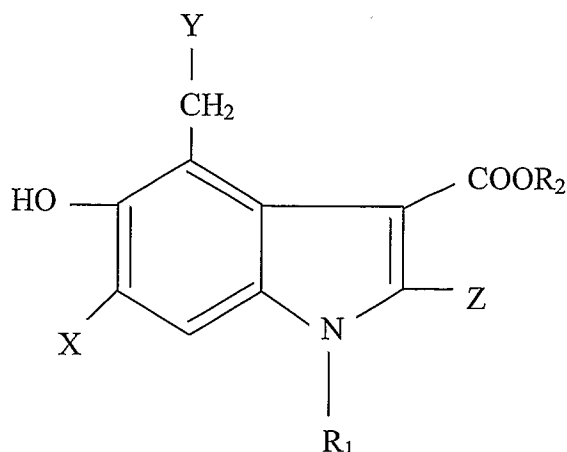
Производные 4-аминометил-6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилатов, способы их получения (варианты) и применение

Изобретение относится к области медицины и касается противовирусных профилактических и лечебных средств и способов их получения.

Существующие противовирусные препараты, как правило, активны только в отношении определенных вирусов. А так как в настоящее время обнаружены уже более тысячи разновидностей вирусов, причем около половины из них представляют опасность для человека, то создание новых противовирусных препаратов просто необходимо. Механизм действия современных противовирусных препаратов заключается в блокировании одного из этапов воспроизводства вирусов в клетках вирусоносителя (человека), которые включают этап прикрепления вируса к клетке и проникновение внутрь ее, встраивание нуклеиновой кислоты вируса в геном клетки хозяина, синтез собственной ДНК и РНК, синтез и сборку собственных белков вируса. Большинство имеющихся противовирусных препаратов представляют собою аналоги нуклеозидов. Они эффективны, однако после их применения у ряда больных наблюдаются рецидивы, возможен феномен рикошета, приводящий к обострению болезни. Кроме того, для ряда противовирусных препаратов характерно развитие устойчивости вирусов к ним. Все перечисленные факторы являются свидетельством того, что только создание новых противовирусных препаратов может обеспечить прогресс в лечении вирусных заболеваний.

Имеется множество публикаций, описывающих производные 6-галоген-5-гидроксииндол-3-карбоксилатов.

В WO5/87729 описываются производные 5-гидроксииндол-3-карбоксилатов общей формулы М:



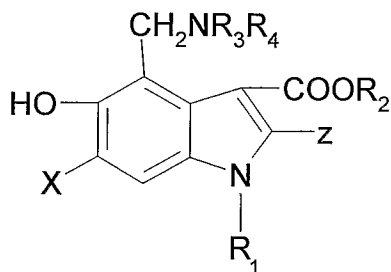
,где X-галоген, Y означает группу NR_3R_4 в которой R_3 и R_4 могут быть водородом, C_{1-10} алкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{2-10} алкенилом или C_{2-10} алкинилом или R_3 и R_4 вместе с N образуют 5-10-членный гетероцикл, который может содержать дополнительно в качестве гетероатома N, O или S,

R_1 может означать C_{1-5} алкил, C_{3-7} циклоалкил,

R_2 может означать C_{1-5} алкил,

Z $-\text{CH}_2-\text{S}-R_5$, $\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_m-R_5$, $m=1,2$; $\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n(\text{или } p)-(\text{O})_q-\text{Ar}$, где n, p означают 0-5, $q=0$, или n, p и $q=0$ или n, p=1-4, $q=0-1$. Указанные соединения могут быть использованы в качестве медикаментов против вируса гепатита В (anti-HBV) и вируса иммунодефицита человека (anti-HIV). Описываются также способы получения соединений.

В WO04/0600873 описываются соединения общей формулы N:



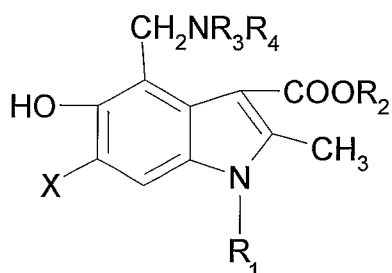
где X-галоген, Z $-\text{CH}_2-\text{S}-R_5$, $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, R_1 может означать C_{1-10} алкил, C_{3-7} циклоалкил,

R_2 может означать C_{1-4} алкил, R_5 может означать C_{1-4} алкил, R_3 и R_3 могут быть водородом, алкилом и т.д, или R_3 и R_3 вместе с N образуют цикл. Соединения обладают высоким ингибирующим действием при вирусе гриппа и острого респираторного

заболевания и могут быть использованы как противогриппозные агенты для лечения и профилактики при вирусе острого респираторного заболевания. Описывается также фармацевтическая композиция и способ получения соединений.

В CN1482118 описываются соединения общей формулы N, где Z –H, CH₂-S-R₅, CH₂NR₆R₇, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил или C₂₋₁₀ алкинил, которые могут быть использованы как противогриппозные агенты и для лечения и профилактики при вирусе острого респираторного заболевания. Описывается также фармацевтическая композиция и способ получения соединений.

В JP63-188665 описываются 6-галоген-5-гидроксииндол-3-карбоксилаты формулы P:



где R₁ и R₂ –водород, алкил, аралкил или вместе с атомом азота образуют гетероциклическую группу, R₃-алкил, аралкил, R₄ -H, алкил, циклоалкил, арил или аралкил X-галоген, и их кислотно-аддитивные соли. В частности, раскрываются метил-1-циклогексил-4-пиперидинометил-6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилат и метил-1-бензил-4-пиперидинометил -6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилат.

Соединения формулы P могут быть использованы для лечения циркулирующих заболеваний, таких как заболевания крови, обладают антикоагуляционным эффектом, свойствами ингибирования 5-липогеназы и т.д.

В Chinese Chemical Letters (English),2004,15(9),1039-1041 описывается синтез и противовирусная активность в отношении вируса гриппа производных этил- 6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилатов, в частности, этилового эфира 6-бром-1-циклопропил-4-диметиламинометил-5-гидрокси-2-[(фенилтио)метил]-1H-индол-3-карбоновой кислоты. В Journal Indian Chemical Society,1994,71(4),175-8 описывается синтез и антимикробная активность производных 5-гидроксииндолов, в частности, этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-4-(1-пирролидинилметил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-(фенилметил)-4-(1-пиперидинилметил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты.

В WO90/08135, RU2033156, A61K 31/40, 1995; RU2033157, A61K 31/405, 1995 описывается моногидрат гидрохлорида этилового эфира-6-бром-5-гидрокси-4-

диметиламинометил-1-метил-2-

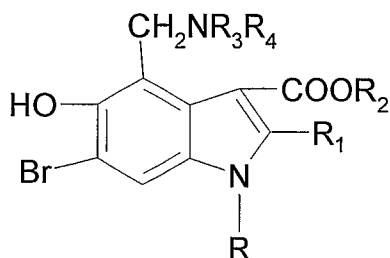
фенилтиометилиндол-3-карбоновой

кислоты (Арбидол), обладающего противотиврусным, интерферониндуцирующим и иммуномодулирующим действием, способ его получения и фармацевтическая композиция.

Препарат «Арбидол» проявляет недостаточную эффективность к некоторым штаммам вирусов.

Задача, решаемая изобретением – новые соединения с расширенным спектром противовирусного действия, способ их получения, фармацевтическая композиция и применение соединений. Ни в одном из известных документов не раскрываются конкретные соединения общей формулы I, указанные ниже, или применение соединений общей формулы I для лечения или профилактики вируса гриппа А и В.

Согласно настоящему изобретению предлагаются производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы I:



R – алкил, арил, циклогексил, циклогептил, R₁ – C₁-C₃-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-арил, CH₂-X-C₁-C₅-гетероцикл, X – N, O или S, R₂ – C₁-C₅-алкил, R₃, R₄ имеют одинаковое значение и выбираются из CH₃ или C₁-C₅-алкила, NR₃R₄ – 5-10 членный гетероцикл, который может содержать в качестве гетероатома N, O, S.

Предпочтительны производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола формулы I, где R – циклогексил, бензил.

Еще более предпочтительны производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола формулы I, где R – циклогексил, бензил, R₁-метил, CH₂S-фенил.

Самыми предпочтительными соединениями являются производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола выбранные из :

6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол и

6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол и

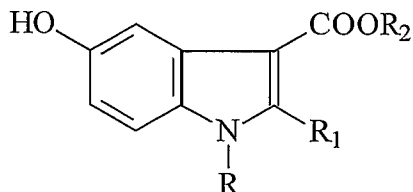
1-бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-4-пиперидинометил-3-этоксикарбонилиндол.

Соли могут быть приготовлены обычными методами, например, обработкой соединения формулы I соответствующей кислотой.

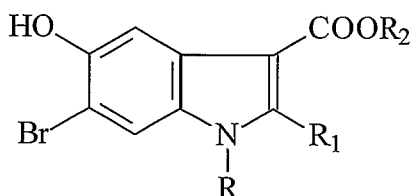
К солям относятся, например, гидрохлориды, мезилаты, оксалаты и др.

Способ получения соединений формулы I, где R_1 -означает C_1 - C_3 -алкил включает стадии:

а) полученные по известной реакции производные 2- C_1 - C_3 -алкил-5-гидроксииндол-3-карбоксилата формулы II:

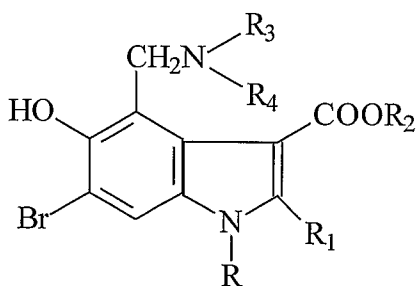


где R , R_1 , R_2 , имеют вышеуказанные значения подвергают бромированию бромлирующим агентом в кислой среде с получением соответствующих 2-алкил-6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилатов формулы III:



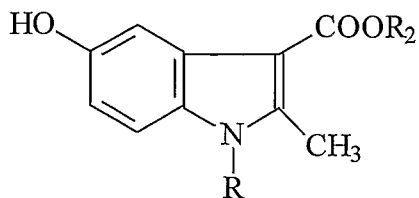
где R_1 , R_2 , R имеют вышеуказанные значения,

б) При взаимодействии соединений формулы III с соответствующим аминотетилирующим агентом получают производные 4-аминотетил-6-бром-5-гидроксииндол-3-карбоксилата формулы I.

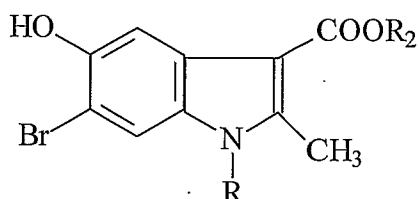


Способ получения соединений формулы I, где R_1 означает CH_2 -X- C_1 - C_3 -алкил, CH_2 -X- C_1 - C_3 -арил, CH_2 -X- C_1 - C_3 -гетероцикл, X - N, O, S включает стадии:

а) бромирование производных 2-метил-5-гидроксииндол-3-карбоксилата формулы II:

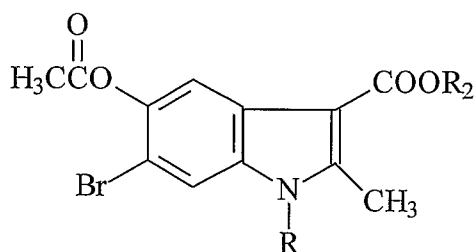


с образованием 6-бромпроизводных формулы III:



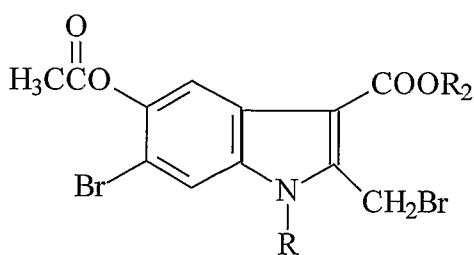
где R, R₂ имеют значения, указанные выше.

б) соединения формулы III обрабатывают уксусным ангидридом и получают производные 5-ацетоксииндола формулы IV:



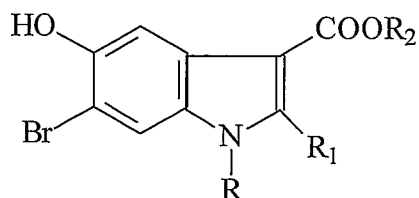
где R, R₂ имеют значения, указанные выше

в) соединения формулы IV броморируют в CH₃ – группу и получают бромметильные производные формулы V:



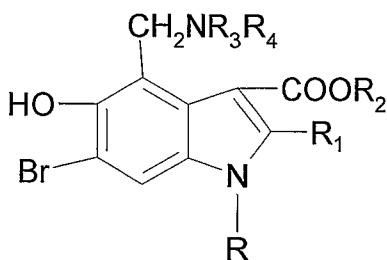
где R, R₂ имеют значения, указанные выше

г) соединение формулы V подвергают взаимодействию с соответствующим тиолом, фенолом, первичными и вторичными аминами в среде органического растворителя и после снятия ацетокси- группы в кислой среде получают соединения формулы VI:



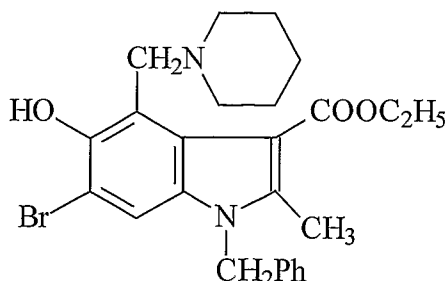
где R_1 означает $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_3\text{-арил}$, $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_3\text{-гетероцикл}$, $\text{X} = \text{N, O, S}$.

д) полученные на стадии г) соединения VI аминотетилируют соответствующими аминотетилирующими агентами и получают I.



Предлагаемые противовирусные соединения оказались эффективными в отношении различных штаммов вируса гриппа. При этом имеются различия в эффективности предлагаемых препаратов и аналога (Арбидола) по отношению к различным штаммам. Заявляемые препараты оказались эффективными и в отношении других вирусов. Заявленные препараты не являются аналогами нуклеозидов, что позволяет надеяться на то, что они пополнят список препаратов с иным более «мягким», не затрагивающим обменные процессы в клетках механизмом действия. Таким образом, достигается технический результат.

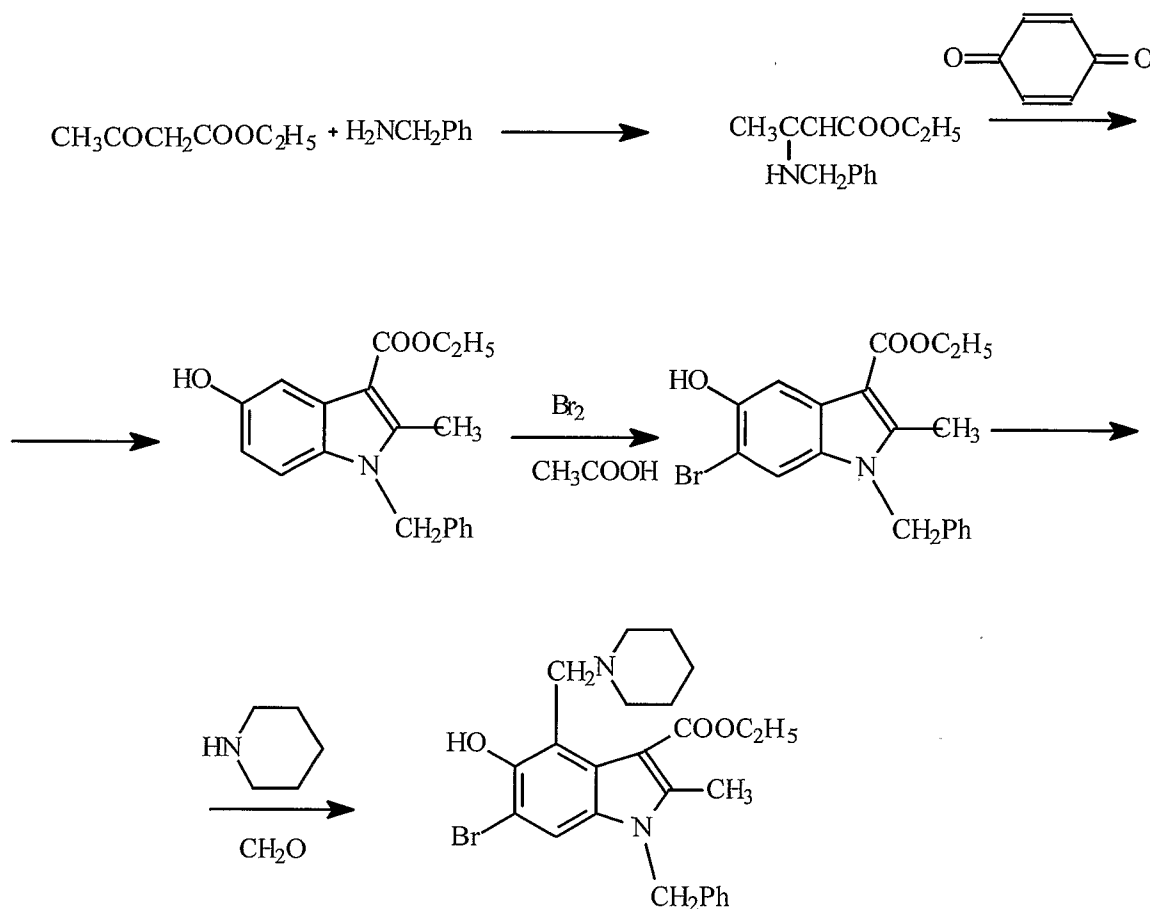
Более подробно изобретение описывается ниже. Наиболее предпочтительным является 1-Бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-4-пиперидинотетил-3-этоксикарбонилиндо́л формулы А:



Способ синтеза этого соединения осуществляется согласно нижеприведенной схеме: Используемый в качестве исходного вещества доступный 1-бензил-5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндо́л бромруют бромом в уксусной кислоте при комнатной

температуре. Полученный продукт подвергают аминотетилированию смесью пиперидина с формалином в среде органического растворителя, например, в диоксане.

Схема синтеза:



Пример 1. 1-бензил-5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндол (II). Растворяют 26,0 (0,2 моль) ацетоуксусного эфира и 25,7 (0,24 моль) бензиламина в 50 мл толуола. К полученному раствору добавляют 1 каплю концентрированной хлористоводородной кислоты и отгоняют выделившуюся в результате реакции воду в виде азеотропной смеси с толуолом с насадкой Дина-Старка. После отгонки в вакууме толуола и избытка бензиламина к N-бензил-β-аминокротоновому эфиру добавляют 50 мл дихлорэтана, затем раствор 19,6 (0,18 моль) п-бензохинона в 150 мл дихлорэтана, раствор нагревают до кипения и отгоняют из реакционного раствора 150 мл азеотропной смеси дихлорэтана с водой. Содержимое колбы выливают в стакан и оставляют на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Получают 16,0 г (28,7%) II, т. пл. ~ 190° (из ацетона) Rf 0,43, в системе бензол-ацетон (10:1) на пластинке Silufol UV 254.

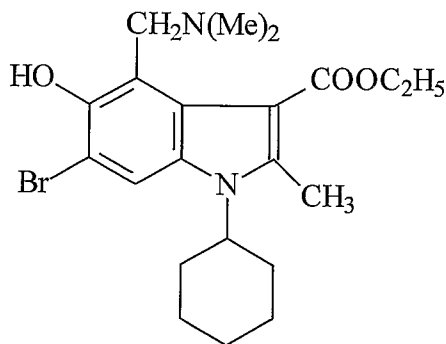
Пример 2. 1-бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндол (III). К суспензии 9,3 (0,03 моль) 1-бензил-5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндола (II) в 70 мл уксусной кислоты при помешивании и комнатной температуре прикапывают раствор 4,8 г (0,03 моль) брома в 10 мл уксусной кислоты в течение 30 минут. После добавления брома помешивание продолжают в течение 1 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, затем водой. Получают 10,2 г (87%) III, т.пл. 188-190⁰С. (из спирта с ацетоном). Найдено, %: С 59,05; Н 4,84. $C_{19}H_{18}BrNO_3$. Вычислено, %: С 58,78; Н 4,68, индивидуальность подтверждена хроматографически в системе бензол-спирт 10:2.

Пример 3. 1-бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-4-пиперидинометил-3-этоксикарбонилиндол (I). К 0,17 г (0,002 моль) пиперидина добавляют 0,4 мл уксусной кислоты, затем при охлаждении ледяной водой 0,34 мл 40% раствора формалина. К полученной холодной смеси прибавляют 0,78 г (0,002 моль) 1-бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилиндола (III) и 2 мл диоксина. Смесь подогревают до растворения и оставляют на ночь. К реакционной массе добавляют воду, раствор аммиака до щелочной реакции, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 0,7 г (72%), т.пл. ~170⁰С (из спирта с ацетоном). Найдено, %: С 62,1; Н 6,27; N 5,71. $C_{25}H_{29}BrN_2O_3$

Вычислено, %: С 61,86; Н 6,02; N 5,77

Индивидуальность подтверждена хроматографически в системе бензол-спирт (10:2) на пластинке Silufol UV 254. Строение подтверждено спектром ПМР.

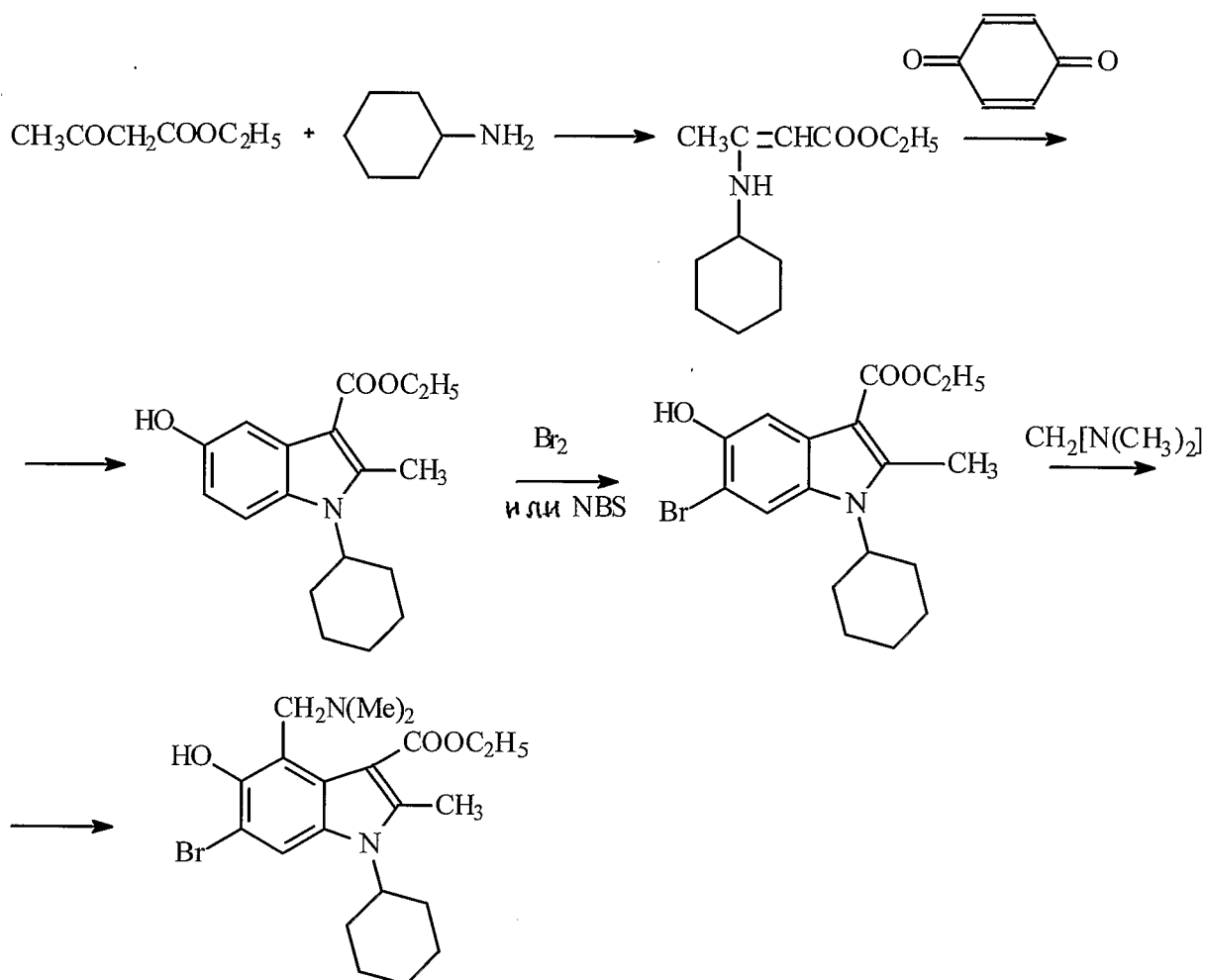
6-Бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол соответствует формуле В:



Способ синтеза этого нового, неопisanного в литературе соединения приводится ниже. 5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол, бромруют в

положение 6 бромом в уксусной кислоте или N-бромсукцинимидом в хлороформе. Полученный 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол подвергают аминометилированию с бис (диметиламино) метаном в среде органического растворителя, например в диоксане.

Схема синтеза:



Пример 4. Этиловый эфир β-циклогексил аминокротоновой кислоты (II)

К 13 г (0,1 моль) ацетоуксусного эфира в 20 мл толуола добавляют 11,9 г (0,12 моль) циклогексиламина и 1 каплю концентрированной HCl. Оставляют при комнатной температуре на сутки. Затем отгоняют выделившуюся воду с насадкой Дина-Старке. Толоул упаривают в вакууме, остаток перегоняют. Т. кипения 130-134° / 1 мм • П_д²¹ 1,514. Выход II 18,5 г (87%).

Пример 5. 5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол (III)

К раствору 2,1 г (0,01 моль) II в 10 мл ледяной уксусной кислоты при помешивании добавляют 1,08 г (0,01 моль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной уксусной кислотой, кристаллизуют и сушат. Выход III 0,6 г (20%), т.пл. 237°C (из уксусной кислоты).

Найдено, %: C 71,14; H 7,87; N 4,78. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 71,74; H 7,69; N 4,65.

Пример 6. 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндо́л (IV)

А) К суспензии 3,01 г (0,01 моль) III в 20 мл уксусной кислоты при перемешивании и комнатной температуре прикапывают раствор 1,6 г (0,01 моль) брома в 2 мл уксусной кислоты в течение 30 минут. Помешивают 2 часа при комнатной температуре, добавляют воду, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход IV 2,6 г (68,4%), т. пл. 218°C (разложение, из уксусной кислоты). Найдено, %: 56,64; H 5,83; N 3,72. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 56,85; H 5,83; N 3,68

Б) К суспензии 6,03 г (0,02 моль) III в 100 мл хлороформа при помешивании добавляют 3,6 г N – бромсукцинимиды и оставляют при комнатной температуре на ночь. Осадок IV отфильтровывают. Хлороформ упаривают, добавляют спирт и воду, осадок отфильтровывают, осадки объединяют и промывают спиртом. Выход 4,75 г. (62,5%), т.пл. 218°C (из диоксана с небольшим количеством воды). Идентичность подтверждена также хроматографически в системе бензол- спирт 10:2 на пластинках Silufol UV 254.

Пример 7. 6-бром -5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндо́л (V).

Смесь 0,76 г IV (0,002 моль), 0,45 мл бис (диметиламино) метана в 10 мл диоксана кипятят 3 часа. После упаривания диоксана добавляют немного спирта и воду. Сливают водный слой декантацией, добавляют спирт, осадок отфильтровывают.

Выход V 0,5 г (57,5%), т.пл. $\sim 143^{\circ}\text{C}$ (из спирта)

Найдено, %: C 57,66; H 6,62; N 6,34

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено: C 57,66; H 6,69; N 6,40

Индивидуальность подтверждена хроматографически в системе бензол-спирт-триэтиламин (10:2:0,1) на пластинке Silufol UV 254. Строение подтверждено спектром ПМР.

6-Бром -5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндо́л имеет структуру, представленную в формуле :

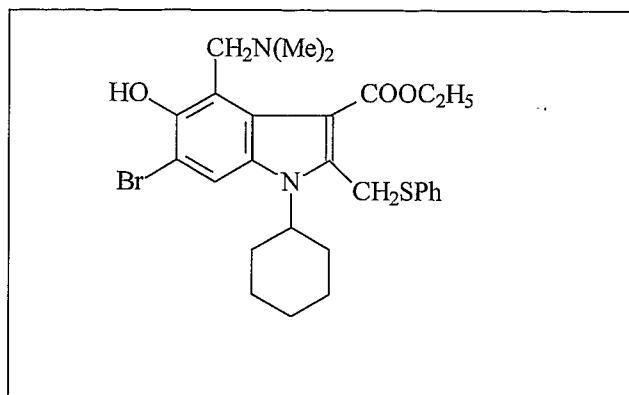
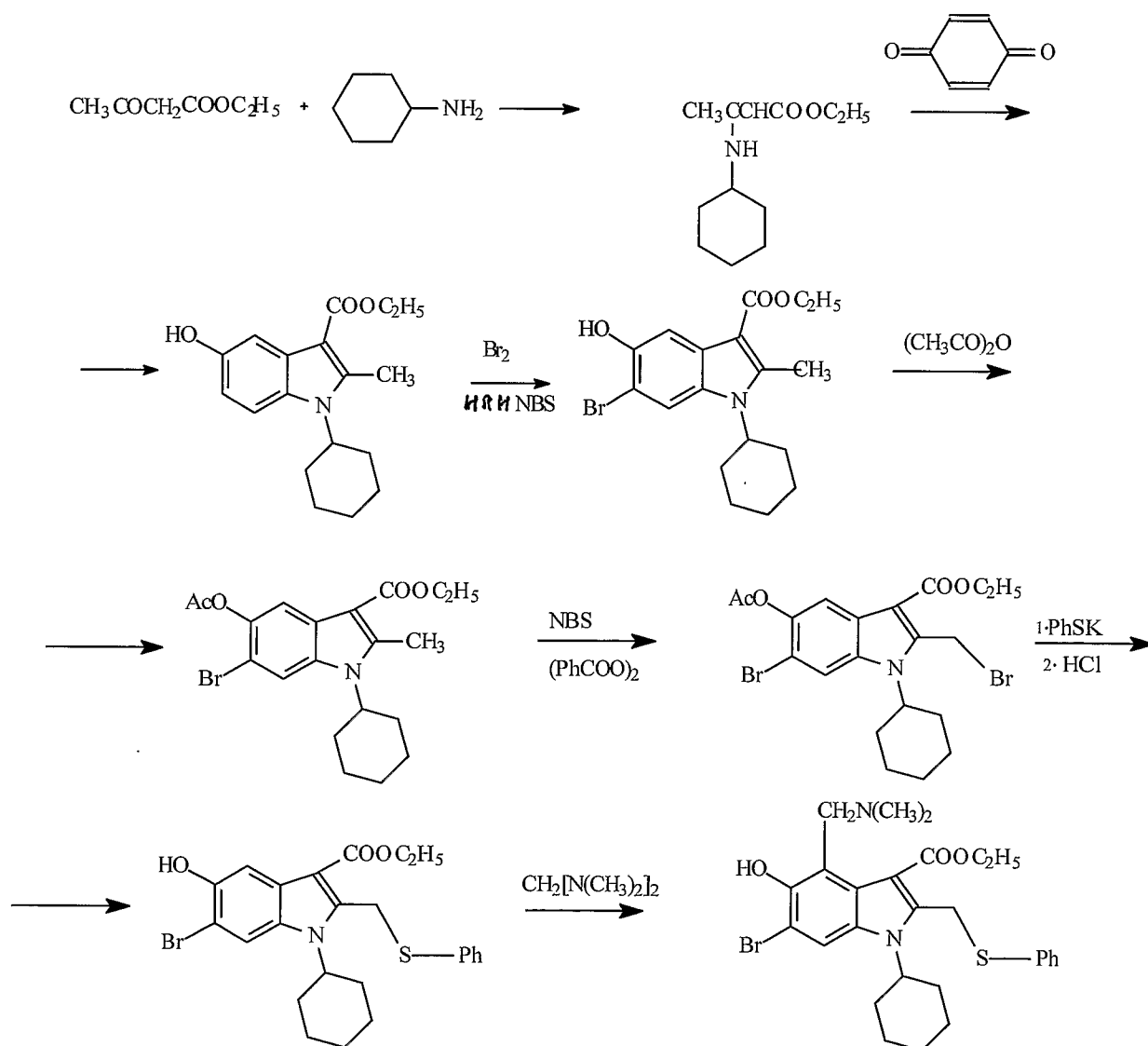


Схема синтеза:



Синтез ведут бромированием 5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндола в 6-е положение бромом в уксусной кислоте или N-бромсукцинимидом в хлороформе. Полученный 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-

циклогексил-3-этоксикарбонилиндол после обработки уксусным ангидридом бромруют в боковую цепь N-бромсукцинимидом, лучше в среде CCl_4 , в присутствии катализатора-инициатора радикального процесса (перекиси бензола) и освещения. Затем полученный продукт обрабатывают тиофенолятом калия в среде органического растворителя и далее гидролизуют раствором минеральной кислоты в органическом растворителе. Полученное соединение подвергают реакции аминометилирования с бис-(диметиламином) метаном в органическом растворителе.

Пример 8. Этиловый эфир β -циклогексиламинокротоновой кислоты (II).

Пример 9. 5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол (III).

Пример 10. 6-бром-5-гидрокси-2-метил-1-циклогексил -3-этоксикарбонилиндол (IV).

Пример 11. 5-ацетокси-6-бром-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол (V). Смесь 2,3 г (0,006 моль) IV, 0,61 мл уксусного ангидрида и 0,7 мл пиридина кипятят 3 часа. Реакционную смесь охлаждают, добавляют воду, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход V 2,05 г (82%), т.пл. 170°C (из спирта). Найдено, % С 56,97; Н 5,74; N 3,40. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: С 56,88; Н 5,73; N 3,32.

Пример 12. 5-ацетокси-6-бром-2-бромметил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол (VI). Смесь 1,9 г (0,0045 моль) V, 0,8 г (0,0045 моль) N-бромсукцинимид, 0,04 г перекиси бензоила в 10 мл четыреххлористого углерода кипятят 4 часа при освещении лампой 300 Вт. От горячего раствора отфильтровывают сукцинимид, промывают горячим CCl_4 . После упаривания растворителя выделяют 2 г VI (88,8%), т.пл. $140-141^{\circ}\text{C}$ (из гептана). Найдено, %: С 48,27; Н 4,94; N 3,14. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 47,93; Н 4,63; N 2,79.

Пример 13. 6-бром-5-гидрокси-2-фенилтиометил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол (VII). К раствору 0,2 г (0,0035 моль) едкого калия в 6 мл спирта при перемешивании прибавляют 0,39 г (0,0035 моль) тиофенола, а затем раствор 1,75 г VI (0,0035 моль) в 10 мл бензола. Через 4 часа отфильтровывают осадок бромистого калия. Маточник упаривают в вакууме. К остатку добавляют 10 мл спирта, 4 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят 1 час. После охлаждения и разбавления

водой осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход VII 0,9 г (52,9%) т.пл. 185-186⁰ (из спирта). Найдено, %: С 58,88; Н 5,38; N 2,96. C₂₄H₂₆BrNO₃S. Вычислено, %: С 59,01; Н 5,37; N 2,87.

Пример 14. 6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-1-циклогексил -3-этоксикарбонилиндола (С). Смесь 0,74 г (0,0015 моль) VII, 0,25 мл бис-(диметиламино)метана в 5 мл диоксана кипятят 4 часа. После упаривания диоксана добавляют воду, экстрагируют хлороформом. Хлороформенный раствор промывают водой, сушат б/в Na₂SO₄, упаривают в вакууме хлороформ, к остатку добавляют гексан. Осадок отфильтровывают. Выход С I 0,6 г (74%), т.пл. 155-156⁰С (из спирта). Найдено, %: С 59,49; Н 6,01; N 5,05. C₂₇H₃₃Br N₂O₃S. Вычислено %: С 59,44; Н 6,10; N 5,13.

Цитотоксичность заявленных соединений была изучена при внесении их в разных концентрациях (100; 50; 25; 12,5; 6,0; 3,0 и 1,5 мкг/мл) на монослой культуры клеток MDCK (перевиваемые клетки культуры ткани почки собаки) на 96-луночных панелях. Количество жизнеспособных клеток определяли сравнением интенсивности окрашивания раствора в контрольных и опытных лунках при добавлении нейтрального красного и инкубирования панелей в течение 72 часов при 37,0⁰С.

Противовирусная активность

Изучение действия соединений на вирусы гриппа А и В было проведено в культуре клеток MDCK. Выполнялось исследование по следующей схеме: на монослой 96-луночной панели вносили вещество (предварительно растворяли в ДМСО, затем питательной среде) в различных концентрациях (12,5; 10,0; 7,5; 5,0 мкг/мл), инкубировали 2-3 часа при 37,0⁰С, а затем вносили разведения вируса (10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴). Панели инкубировали 24 часа при 37,0⁰С, а затем реакцию заканчивали постановкой иммуноферментного анализа, последовательно нанося мышинные моноклональные антитела к вирусам гриппа А или В, конъюгат (козьи антитела к моноклоальным мышинным антителам, меченные пероксидазой хрена), субстрат (ортофенилендиамин). Учет результатов проводили при сравнении показателей оптической плотности в контрольных, (вирус) и опытных лунках (вирус + заявленное соединение).

В таблицах 1, 2 и 3 приведены результаты подавления репродукции (%) вирусов гриппа А и В в присутствии соединений структуры А, В и С. Необходимо подчеркнуть, что в исследование были включены вирусы гриппа, имевшие эпидемическую активность в сезонах 2003-2004 и 2001-2005 гг., а также эталонный штамм вируса гриппа —

А/Калифорния/7/04 (H3N2). Степень чувствительности вирусов определялась их штаммовой принадлежностью.

Полученные результаты свидетельствуют о вируссpezifической активности заявленных соединений, которая была сравнима с активностью препаратов «Арбидол» и «Ремантадин».

Таблица 1

Сравнительная эффективность действия соединения структуры А, Арбидола и Ремантадина на вирус гриппа А и В

Вирусы гриппа	Подавление репродукции вирусов гриппа (%), препараты мкг/мл					
	Соединение А				Арбидол	Реманта Дин
	12,5	10,0	7,5	5,0	10,0	5,0
Вирус А						
А/Калифорния/7/04(Н3N2)		65,0			74,0	
А/Москва/15/05 (Н3N2)		99,0	99,0	100	100	79,0
А/Москва/42/05 (Н3N2)		38,0	38,0		100	53,0
А/Москва/59/05 (Н3N2)		83,0	83,0		100	100
А/Ярославль/68/05(Н3N2)		20,0	20,0		100	100
Вирус В						
В/Хабаровск/57/05		65,0	50,0	62,0	84,0	
В/Москва/3/05		29,0	29,0		0	
В/Москва/4/05		21,0	21,0		25,0	
В/Владимир/30/05		26,0	26,0		4,0	
В/Владимир/32/05		86,0	86,0		100	
В/Владимир/33/05		28,0	28,0		95,0	
В/Москва/35/05		29,0	29,0		42,0	
В/Калининград/16/05		15,0	15,0		54,0	

Таблица 2

Сравнительная эффективность действия соединения структуры В, Арбидола и Ремантадина на вирус гриппа А и В

Вирусы гриппа	Подавление репродукции вирусов гриппа (%), препараты мкг/мл				
	Соединение В			Арбидол	Реманта Дин
	10,0	7,5	5,0	10,0	5,0
Вирус А					
А/Москва /15/05 (H3N2)	100	100	71,0	98,0	93,0
А/Калифорния/7/04(H3N2)	65,0			74,0	
А/Екатеринб./3./05(H3N2)	100			76,0	96,0
А/Владимир/31/05(H3N2)	68,0			62,0	72,0
А/Владимир/38/05(H3N2)	44,0			53,0	67,0
А/Хабаровск/23/05(H3N2)	67,0			100	100
А/Хабаровск/43/05(H3N2)	96,0			100	100
А/Рязань/67/05(H3N2)	100			79,0	98,0
А/Рязань/71/05(H3N2)	100			73,0	0
А/Москва/174/03(H3N2)	84,0			74,0	92,0
А/Москва/3/03(H1N1)	68,0			100	44,0
А/Липецк/87/03(H3N2)	49,0			53,0	83,0
Вирус В					
В/Хабаровск/57/05	50,0	75,0	62,0	51,0	15,0
В/Москва/3/05	19,9			0	
В/Москва/4/05	39,0			25,0	
В/Владимир/30/05	4,0			19,0	
В/Москва/35/05	42,0			20,0	

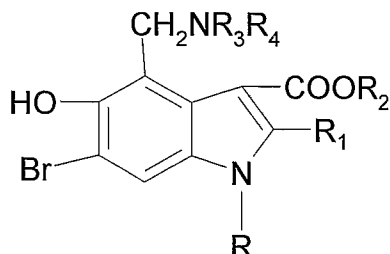
Таблица 3

Сравнительная эффективность действия соединения структуры С, Арбидола и Ремантадина на вирус гриппа А и В

Вирусы гриппа	Подавление репродукции вирусов гриппа (%), препараты мкг/мл					
	Соединение С				Арбидол	Ремантадин
	12,5	10,0	7,5	5,0	10,0	5,0
Вирус А						
А/Екатеринбург/3/05 (H3N2)		92,0			96,0	18,0
А/Екатеринбург/2/05 (H3N2)		34,0			55,0	19,0
А/Москва/5/05 (H3N2)		83,0			57,0	74,0
А/Москва/4/05 (H3N2)		69,0			84,0	12,0
А/Москва/6/05 (H3N2)		74,0			88,0	90,0
А/Ярославль/11/05 (H3N2)		69,0			80,0	88,0
А/Ярославль/13/05 (H3N2)		42,0			38,0	28,0
А/Москва/8/05 (H3N2)		100			100	81,0
А/Москва/15/05 (H3N2)	83,0	89,0	83,0	49,0	88,0	79,0
А/Владимир/36/05 (H3N2)		72,0			43,0	82,0
А/Ставрополь/56/05 (H3N2)		47,0			100	43,0
Вирус В						
В/Хабаровск/57/05	26,0	27,0	8,0	6,0	27,0	15,0
В/Москва/3/05		38,0			0	
В/Москва/4/05		6,0			25,0	
В/Владимир/30/05		0			4,0	
В/Москва/35/05		15,0			42,0	
В/Тверь/40/05		2,0			0	

Формула изобретения

1.Производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола
общей формулы I:



R –алкил, арил, циклогексил, циклогептил, R₁-C₁-C₃-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-арил, CH₂-X-C₁-C₅-гетероцикл, X – N, O, S, R₂- C₁-C₅-алкил, R₃, R₄ имеют одинаковое значение CH₃ или C₁-C₅-алкил, NR₃R₄ – 5-10 членный гетероцикл, который может содержать в качестве гетероатома N, O, S.

2.Производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола по п.1, где R –циклогексил, бензил.

3.Производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола по любому из п.п. 1 или 2, где R –циклогексил, R₁-метил, CH₂S -фенил.

4. Производные 4-аминометил-5-гидрокси-6-бром-3-алкоксикарбонилиндола по любому из п.п. 1,2 или 3, выбранные из :

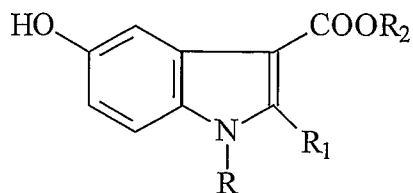
6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол;

6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол.

1-бензил-6-бром-5-гидрокси-2-метил-4-пиперидинометил-3-этоксикарбонилиндол

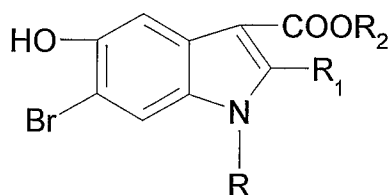
5.Способ получения соединений формулы I по любому из п.п.1-4, где R₁-означает C₁-C₃-алкил включающий стадии:

а) взаимодействие β-аминокротонового эфира с п-бензохиноном с получением производных 5-оксииндола II



где R_1, R_2, R имеют вышеуказанные значения,

б) соединение формулы II подвергают бромированию бромирующим агентом в кислой среде с получением соответствующего 6-бромзамещенного индола формулы III:

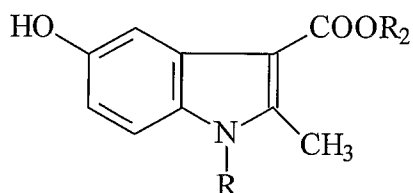


где R_1, R_2, R имеют вышеуказанные значения,

в) соединение формулы III подвергают взаимодействию с соответствующим аминометилирующим агентом с получением соединения формулы I.

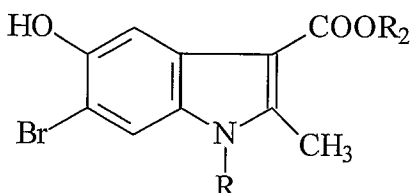
6. Способ получения соединений формулы I по любому из п.п. 1-4, где R_1 означает $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_5\text{-алкил}$, $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_5\text{-арил}$, $\text{CH}_2\text{-X-C}_1\text{-C}_5\text{-гетероцикл}$, X – N, O или S, включающий стадии:

а) после взаимодействия β -аминокротонового эфира с п-бензохиноном получают производные 3-алкоксикарбонил-2-метил-5-гидроксииндола формулы II:

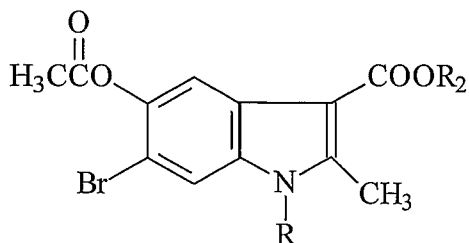


где R, R_2 имеют указанные выше значения,

б) соединение формулы II подвергают бромированию бромирующим агентом в кислой среде с получением соответствующего 1-замещенного 6-бром-5-гидрокси-2-метил-3-алкоксикарбонилиндоло формулы III:

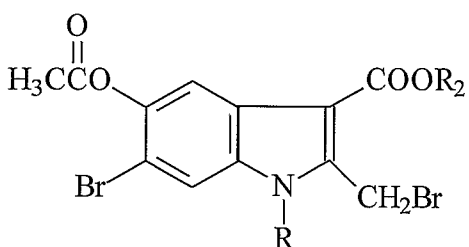


в) соединение формулы III обрабатывают уксусным ангидридом с получением производного 5-ацетоксииндола формулы IV:



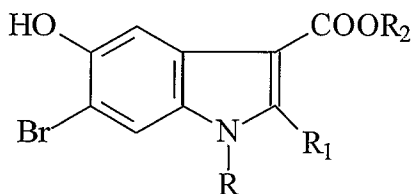
Где R, R₂ имеют значения, указанные выше

г) в соединении формулы IV бромруют метильную группу во втором положении с образованием 2-бромметильного производного формулы V:



где R, R₂ имеют значения, указанные выше.

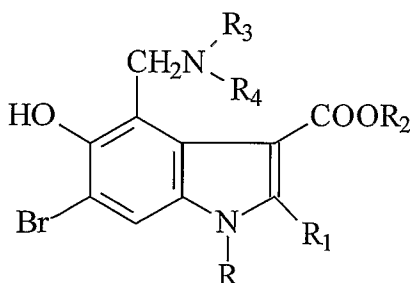
д) соединение формулы V подвергают взаимодействию с соответствующими тиолом, фенолом, амином и после снятия ацетокси группы в кислой среде получают соединение формулы VI



где R₁ означает CH₂-X-C₁-C₅-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-арил, CH₂-X-C₁-C₅-гетероцикл, а X – N, O или S

е) полученное на стадии д) соединение аминотилируют.

7. Применение соединений общей формулы I':



где R –арил, алкил, циклогексил, циклогептил, R₁-C₁-C₃-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-алкил, CH₂-X-C₁-C₅-арил, CH₂-X-C₁-C₅-гетероцикл, X – N, O, S, R₂- C₁-C₅-алкил, R₃, R₄ имеют одинаковое значение CH₃ или C₁-C₅-алкил, NR₃R₄ – 5-10 членный гетероцикл, который может содержать в качестве гетероатома N, O, S или их солей для приготовления лекарственных средств для лечения гриппа типа А или В.