РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 423 352** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008139195/04, 26.02.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.02.2007

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
03.03.2006 DE 102006009928.1

(43) Дата публикации заявки: **10.04.2010** Бюл. № 10

(45) Опубликовано: **10.07.2011** Бюл. № **19**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 02/085869 A, 31.10.2002. RU 99120080 A, 20.07.2001.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **03.10.2008**

(86) Заявка PCT:
EP 2007/001620 (26.02.2007)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2007/101573 (13.09.2007)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10, кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А. Веселицкой, рег. № 11

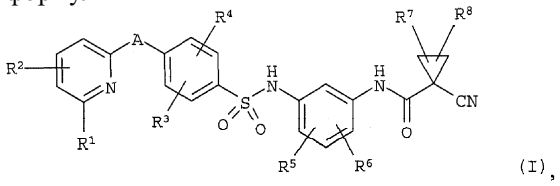
(72) Автор(ы):
СВЕНСТРУП Нильс (DE),
ЦИММЕРМАНН Хольгер (DE),
КАРТХАУС Дагмар (DE),
ГЁЛЛЕР Андреас (DE),
ХАЙМБАХ Дирк (DE),
ХЕННИНГЕР Керстин (DE),
ЛАНГ Дитер (DE),
ПАУЛЬСЕН Даниела (DE),
РИДЛЬ Бернд (DE),
ШОЕ-ЛООП Рудольф (DE),
ШУМАХЕР Йоахим (DE),
ВУНБЕРГ Тобиас (AT)

(73) Патентообладатель(и):
АИКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛСУЛЬФОНАМИДЫ КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

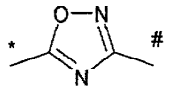
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы

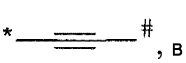


(I),

в которой A обозначает группу формулы



или



, в котор ой * указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца, и # указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца, R^1 обозначает аминогруппу или метилкарбониламиногруппу, R^2 обозначает водород, R^3 обозначает водород, R^4 обозначает водород, R^5 обозначает водород или галоген, R^6 обозначает водород или галоген, R^7 обозначает водород, R^8 обозначает водород, или одна из его солей, его сольват или сольват его соли, к способу его получения, к лекарственному средству, предназначенному для лечения и/или профилактики вирусных

RU 2423352 C2

RU 2423352 C2

инфекций, на основе этого соединения. Также изобретение относится к применению соединения формулы I для приготовления лекарственного средства и способу борьбы с вирусной инфекцией. Технический результат: получены и описаны новые арилсульфонамиды, которые могут быть полезны в качестве противовирусных средств, предпочтительно для борьбы с цитомегаловирусами. 5 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 ил.

RU 2423352 C2

RU 2423352 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 423 352** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008139195/04, 26.02.2007**

(24) Effective date for property rights:
26.02.2007

Priority:
(30) Priority:
03.03.2006 DE 102006009928.1

(43) Application published: **10.04.2010** Bull. 10

(45) Date of publication: **10.07.2011 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **03.10.2008**

(86) PCT application:
EP 2007/001620 (26.02.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/101573 (13.09.2007)

Mail address:
101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv. 15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):
SVENSTRUP Nil's (DE),
TsIMMERMANN Khol'ger (DE),
KARTKhAUS Dagmar (DE),
GELLER Andreas (DE),
KhAJMBAKh Dirk (DE),
KhENNINGER Kerstin (DE),
LANG Diter (DE),
PAUL'SEN Daniela (DE),
RIDL' Bernd (DE),
ShOE-LOOP Rudol'f (DE),
ShUMAKhER Joakhim (DE),
VUNBERG Tobias (AT)

(73) Proprietor(s):
AIKURIS GMBKh UND KO. KG (DE)

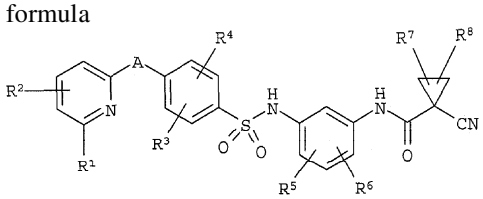
RU 2423352 C2

(54) SUBSTITUTED ARYLSULFONAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS

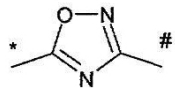
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to a compound of formula



(I),

(I) in which A means a group of formula  or , in which * specifies a carbon atom binding site of a pyridinyl ring, and # specifies the a carbon atom binding site of a phenyl ring, R^1 means an amino group or a methyl-carbonylamino group, R^2 means hydrogen, R^3 means hydrogen, R^4 means hydrogen, R^5 means hydrogen or halogen, R^6 means hydrogen or halogen, R^7 means hydrogen, R^8 means hydrogen, or one of its salts, its solvate or solvate of its salts, to a method of preparing it, to an agent for treatment and/or prevention of viral infections, on the basis of this compound. Also, the invention refers to the application of the compound of formula I for preparing the agent and to the method of viral infection control.

EFFECT: new arylsulfonamides which can are effective as antiviral agents, preferentially for cytomegalovirus control are prepared and described.

9 cl, 5 ex, 2 tbl, 1 dwg

RU 2423352 C2

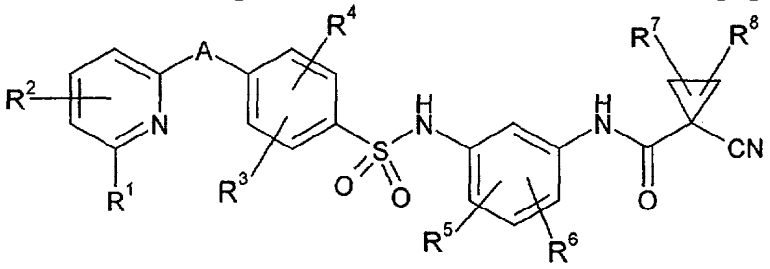
Настоящее изобретение относится к замещенным арилсульфонамидам и к способам их получения, а также к их применению для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения и/или профилактики заболеваний, в особенности к применению в качестве противовирусных средств, предпочтительно - для борьбы с цитомегаловирусами.

В WO 02/085869 описаны замещенные арилсульфонамиды в качестве притивовирусных средств, в особенности для борьбы с цитомегаловирусами.

Одним объектом настоящего изобретения являются новые соединения, обладающие такой же или большей противовирусной активностью, улучшенной фармакокинетикой, в особенности большим периодом полувыведения и/или улучшенной доступностью при пероральном введении, пути метаболического разложения которых для людей и обычных подопытных животных, таких как крысы и собаки, значительно не различаются, предназначенные для лечения вирусных инфекционных заболеваний у людей и животных.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что замещенные арилсульфонамиды, описанные в настоящем изобретении, обладают противовирусной активностью, обладают улучшенными фармакокинетическими характеристиками и что пути их метаболического разложения у людей, крыс и собак значительно не различаются.

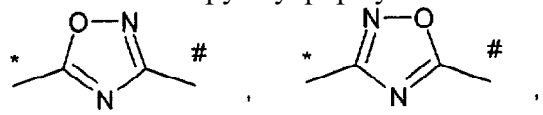
Настоящее изобретение относится к соединениям формулы



(I),

в которой

A обозначает группу формулы





в которой

* указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца, и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает водород, аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2 обозначает водород или галоген,

R^3 обозначает водород, галоген или цианогруппу,

R^4 обозначает водород, галоген или цианогруппу,

R^5 обозначает водород или галоген,

R^6 обозначает водород или галоген,

R^7 обозначает водород, галоген или C_1-C_3-алкил,

R^8 обозначает водород, галоген или C_1-C_3-алкил,

и к их солям, их сольватам и к сольватам их солей.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей; а также соединения, указанные ниже, в качестве типичного варианта (вариантов) осуществления и описываемые формулой (I) и (Ia), и их соли сольваты и сольваты солей, если только соединения, указанные ниже и описываемые формулой (I), уже не являются солями, сольватами и сольватами солей.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в зависимости от структуры могут существовать в стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереоизомеры). В соответствии с этим настоящее изобретение относится к энантиомерам или диастереоизомерам и соответствующим их смесям. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров по известным методикам можно выделить стереоизомерно чистые компоненты.

Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в таутомерных формах, то настоящее изобретение включает все такие таутомерные формы.

Солями, предпочтительными для задач настоящего изобретения, являются физиологически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Однако в объем настоящего изобретения включены и соли, которые сами не пригодны для применения в фармацевтике, но которые все же можно использовать, например, для выделения или очистки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Физиологически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают соли присоединения неорганических кислот, карбоновых кислот и сульфоновых кислот, например, соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также включают соли обычных оснований, таких как, например и предпочтительно, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, полученные из аммиака или органических аминов, содержащих от 1 до 16 атомов углерода, таких как, например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дихлоргексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин.

Сольваты, для задач настоящего изобретения, означают такие формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координация происходит с водой.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к пролекарствам соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Термин "пролекарства" включает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но

во время присутствия в организме превращаются в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (например, вследствие метаболизма или гидролиза).

Для задач настоящего изобретения, если не указано иное, заместители обладают следующими значениями.

Алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, обычно содержащий от 1 до 3, особенно предпочтительно - от 1 до 2, атомов углерода, например и предпочтительно - метил, этил, н-пропил и изопропил.

Галоген означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор.

В формуле группы, которая может представлять собой A, концевые точки соседних отрезков, рядом с которыми находятся значки * или #, обозначают не атом углерода и не группу CH_2, а участки связей с атомами, к которым присоединены A.

Предпочтение отдается соединениям формулы (I), в которой

A обозначает группу формулы



в которой

* указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца,

и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает водород, аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2, R^3 и R^4 обозначают водород,

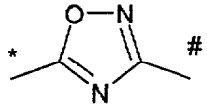
R^5 обозначает водород или галоген,

R^6 обозначает водород или галоген,

R^7 и R^8 обозначают водород,

и их солям, их сольватам и сольватам их солей.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой A обозначает группу формулы



в которой

* указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца,

и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2, R^3 и R^4 обозначают водород,

R^5 обозначает водород,

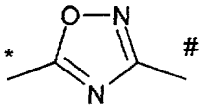
R^6 обозначает водород или галоген,

R^7 и R^8 обозначают водород,

и их солям, их сольватам и сольватам их солей.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой

A обозначает группу формулы



в которой

* указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца,

и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^1 обозначает аминогруппу.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^2 обозначает водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^3 обозначает водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^4 обозначает водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^5 обозначает водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^6 обозначает фтор.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^5 обозначает водород и R^6 обозначает фтор.

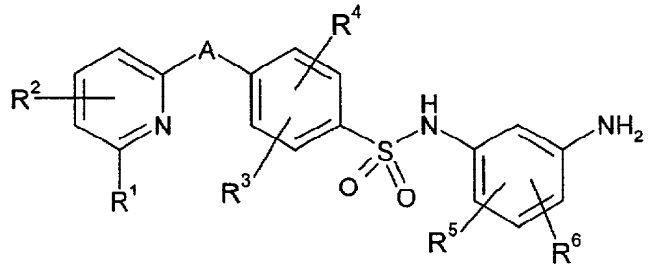
Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^7 обозначает водород.

Предпочтение также отдается соединениям формулы (I), в которой R^8 обозначает водород.

Определения радикалов, указанные для соответствующих комбинаций и предпочтительных комбинаций радикалов, при необходимости заменяются на определения радикалов другой комбинации, независимо конкретной комбинации радикалов, которая указана.

Особое предпочтение также отдается комбинациям двух или большего количества указанных выше предпочтительных диапазонов.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), в которой соединения формулы

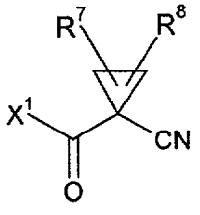


(II),

в которой

A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,

вводят в реакцию с соединениями формулы



(III),

в которой

R^7 и R^8 обладают указанными выше значениями и

X^1 обозначает галоген, предпочтительно - хлор или бром, или гидроксигруппу.

В случае, если X^1 обозначает галоген, реакцию обычно проводят в инертных растворителях, в присутствии основания, предпочтительно - в температурном диапазоне от 0 до 40°C при атмосферном давлении.

Примеры инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, трихлорметан или 1,2-дихлорэтан, простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, или другие растворители, такие как ацетон, диметилформамид, диметилацетамид, 2-бутанон или ацетонитрил, предпочтительными являются тетрагидрофуран или метиленхлорид.

Примеры оснований включают карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат цезия, карбонат натрия или калия, или органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин или N-метилморфолин, N-метилпиперидин, 4-диметиламинопиридин или пиридин, предпочтительным является диизопропилэтиламин.

В случае, если X^1 обозначает гидроксигруппу, реакцию обычно проводят в инертных растворителях, в присутствии дегидратирующего реагента, если это целесообразно, то в присутствии основания, предпочтительно - в температурном диапазоне от 0°C до комнатной температуры при атмосферном давлении.

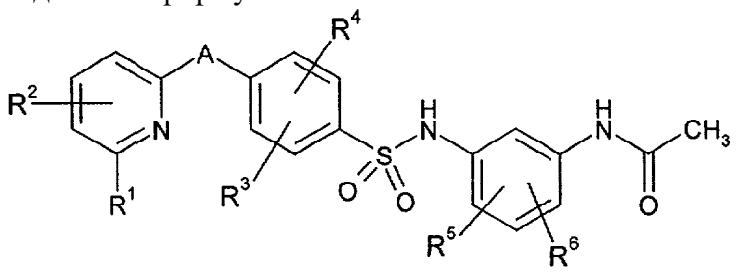
Примеры подходящих для настоящего изобретения дегидратирующих реагентов включают карбодиимиды (КДИ), такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид (ЭДХ) (если это целесообразно, то в присутствии пентафторфенола (ПФФ)), N-циклогексилкарбодиимид-N'-пропилоксиметилполистирол (ПС-карбодиимид) или карбонильные соединения, такие как карбонилдиимидазол, или 1,2-оксазолиевые соединения, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-изоксазолийперхлорат, или ациламиновые соединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, или ангидрид пропанфосфиновой кислоты, или изобутилхлорформиат, или бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, или бензотриазолилокси-три(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат, или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат (TPTU) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU), или 1-гидроксибензотриазол (HOBt) или бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (BOP), или их смеси с основаниями. Конденсацию предпочтительно проводить с использованием HATU.

Примеры оснований включают карбонаты щелочных металлов, такие как, например, карбонаты или гидрокарбонаты натрия или калия, и органические основания, такие как триалкиламины, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин, или N-метилморфолин, N-метилпиперидин или 4-диметиламинопиридин, предпочтительным является диизопропилэтиламин.

Примеры инертных растворителей включают галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан или трихлорметан, углеводороды, такие как, например, бензол, или нитрометан, диоксан, диметилсульфоксид, диметилформамид, ацетонитрил, тетрагидрофуран, или триамид гексаметилфосфорной кислоты, или смеси растворителей, особенно предпочтительными являются дихлорметан, тетрагидрофуран или диметилформамид.

Соединения формулы (III) являются известными или их можно синтезировать по известным методикам из соответствующих исходных веществ.

Соединения формулы (II) являются известными или их можно получить по реакции соединений формулы



(IV),

в которой

A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,

с кислотой.

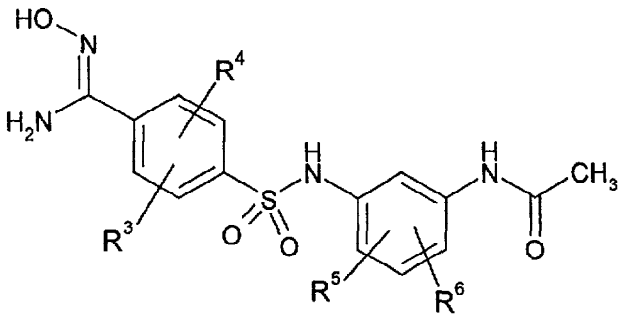
Реакцию обычно проводят в полярных растворителях, предпочтительно в температурном диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя при атмосферном давлении.

Примеры кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту особенно предпочтительной является хлористоводородная кислота.

Примеры полярных растворителей включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, или тетрагидрофуран, диоксан и уксусную кислоту, или смеси растворителей или растворителя с водой, особенно предпочтительным является этанол.

Соединения формулы (IV) являются известными или их можно получить по методике

[A] реакции соединений формулы

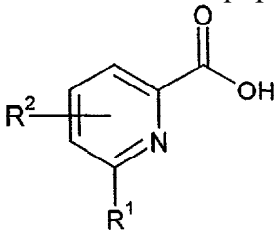


(Va),

в которой

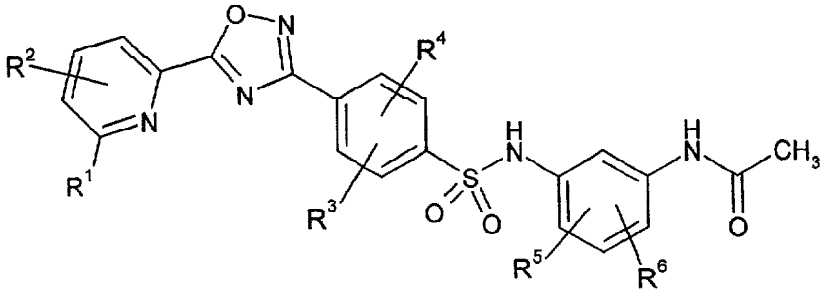
R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,

с соединениями формулы



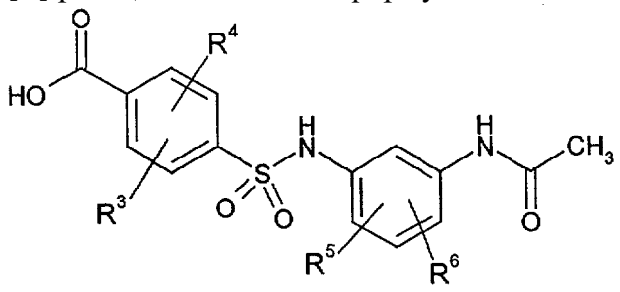
(VIa),

в которой
R^1 и R^2 обладают указанными выше значениями,
с получением соединений формулы



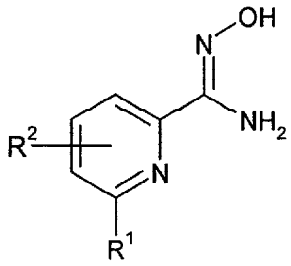
(IVa),

в которой
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,
или
[B] реакции соединений формулы



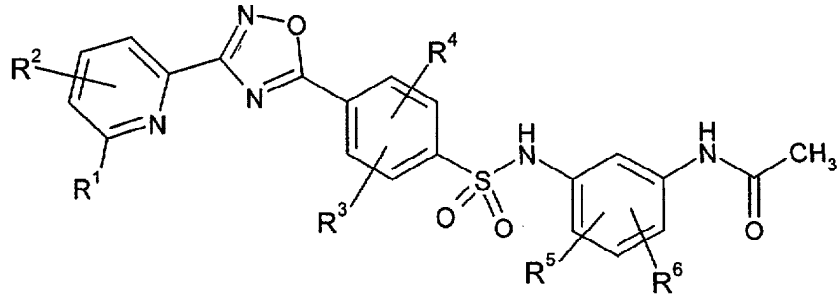
(Vb),

в которой
R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,
с соединениями формулы



(VIb),

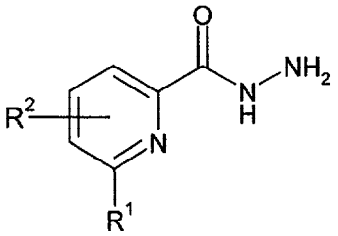
в которой
R^1 и R^2 обладают указанными выше значениями,
с получением соединений формулы



(IVb),

в которой
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,
или

[C] на первой стадии реакции соединений формулы (Vb) с соединениями формулы

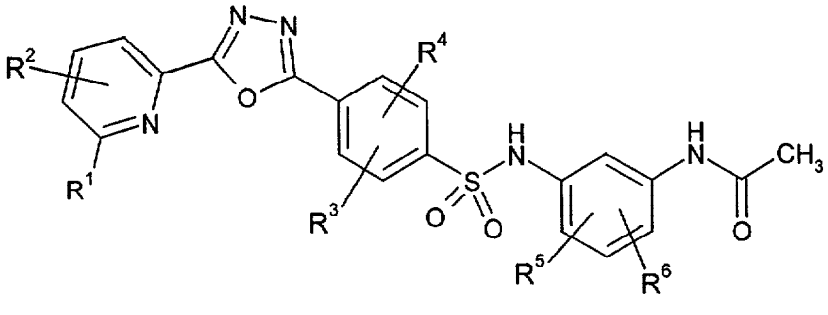


(VIc),

в которой

R^1 и R^2 обладают указанными выше значениями,

и на второй стадии с оксихлоридом фосфора, с получением соединений формулы



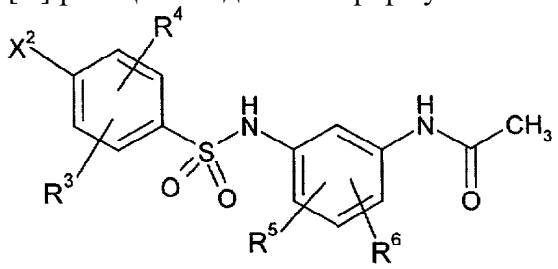
(IVc),

в которой

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями,

или

[D] реакции соединений формулы



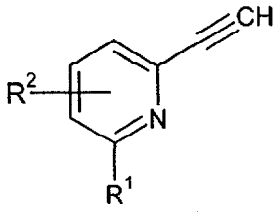
(Vc),

в которой

R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями, и

X^2 обозначает галоген, предпочтительно - йод или бром,

с соединениями формулы

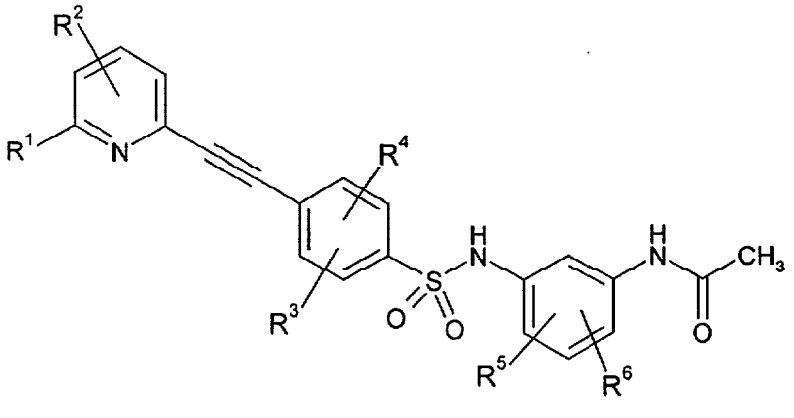


(VId),

в которой

R^1 и R^2 обладают указанными выше значениями,

с получением соединений формулы



(IVd),

в которой

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями.

Во время синтеза аминогруппу группы R^1, если это целесообразно, защищают аминогруппой, известной специалисту в данной области техники, такой как, например, ацильная, которую после синтеза удаляют при условиях, известных специалисту в данной области техники.

Соединения формул (IVa), (IVb), (IVc) и (IVd) совместно образуют соединения формулы (IV).

Реакцию в способе [A], [B] и на первой стадии способа [C] обычно проводят в инертных растворителях, в присутствии дегидратирующего реагента, предпочтительно в температурном диапазоне от комнатной температуры до 100°C при атмосферном давлении.

Примеры инертных растворителей включают углеводороды, такие как бензол или толуол, или другие растворители, такие как диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетонитрил, или смеси растворителей, особенно предпочтительным является диметилформамид.

Примеры дегидратирующих реагентов включают карбодиимиды, такие как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид (ЭДХ) (если это целесообразно, то в присутствии пентафторфенола (ПФФ)), N-циклогексилкарбодиимид-N'-пропилоксиметилполистирол (ПС-карбодиимид) или карбонильные соединения, такие как карбонилдиимидазол, или 1,2-оксазолиевые соединения, такие как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метил-изоксазолийперхлорат, или ациламиновые соединения, такие как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, или ангидрид пропанфосфиновой кислоты, или изобутилхлорформиат, или бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, или бензотриазолилокси-три(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат, или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат (TPTU) или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU), или 1-гидроксибензотриазол (HOBt) или бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (BOP), или их смеси с основаниями. Особенно предпочтительным является карбонилдиимидазол.

Реакцию на второй стадии способа [C] обычно проводят в инертных растворителях, предпочтительно в температурном диапазоне от 50 до 100°C при атмосферном давлении. Также можно использовать смеси растворителей, смесь растворителя с $POCl_3$ или чистый $POCl_3$.

Примеры инертных растворителей включают углеводороды, такие как бензол или толуол, или другие растворители, такие как диоксан, диметилсульфоксид, диметилформамид или ацетонитрил, или смеси растворителей, особенно предпочтительными являются диоксан и/или диметилформамид.

Реакцию в способе [D] обычно проводят при условиях реакции Соногашира в атмосфере аргона в инертных и дегазированных растворителях, в присутствии катализатора, если это целесообразно, то в присутствии дополнительного реагента, в присутствии основания и, если это целесообразно, трифенилфосфина, предпочтительно в температурном диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя при атмосферном давлении (R.R. Tykwinski, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1566-1568, K. Sonogashira in Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis (Ed. E. - I. Negishi), 1133-1178 Wiley-Interscience, New York (2002)).

Примеры катализаторов включают палладиевые катализаторы, обычные для реакции Соногашира, предпочтительными являются такие катализаторы, как, например, три(дибензилиденацетон)дипалладий, дихлорбис(трифенилфосфин)палладий, тетракистрифенилфосфинпалладий(0), ацетат палладия(II), комплекс 1,1'-бис[(бифенилфосфино)ферроцен]палладий-II-хлорида с дихлорметаном состава (1:1).

Примеры дополнительных реагентов включают йодид меди(I) и трифенилфосфин.

Примеры оснований включают аминовые основания, такие как триэтиламин.

Примеры инертных растворителей включают простые эфиры, такие как диоксан, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, углеводороды, такие как бензол, ксилол или толуол, или другие растворители, такие как нитробензол, диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или N-метилпирролидон, предпочтительными являются такие растворители, как, например, диметилформамид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или 1,2-диметоксиэтан.

Соединения формул (VIa), (VIb), (VIc) и (VId) являются известными или их можно синтезировать по известным методикам из соответствующих исходных веществ.

Соединения формул (Va), (Vb) и (Vc) являются известными или их можно получить по реакции соединений формулы



(VII),

в которой

R^3 и R^4 обладают указанными выше значениями, и

X^3 обозначает галоген, предпочтительно - йод или бром, гидроксикарбонил или цианогруппу,

с соединениями формулы



(VIII),

в которой

R^5 и R^6 обладают указанными выше значениями.

Реакции обычно проводят в инертных растворителях в присутствии основания, предпочтительно в температурном диапазоне от 0 до 40°C при атмосферном давлении.

Примеры инертных растворителей включают спирты, такие как метанол, этанол, н-пропанол, изо-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол, или тетрагидрофуран, ацетон, диоксан или пиридин, или смеси растворителей или смеси растворителя с водой, особенно предпочтительными являются тетрагидрофуран или изопропанол с небольшим количеством воды.

Примеры оснований включают ацетат натрия, ацетат калия, карбонат натрия, карбонат калия или аминные основания, такие как триэтиламин или диизопропилэтиламин, особенно предпочтительным является ацетат натрия.

Соединения формул (VII) и (VIII) являются известными или их можно синтезировать по известным методикам из соответствующих исходных веществ.

В альтернативном способе соединения формулы (IV) можно получить с использованием другого порядка реакций синтеза.

Получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно проиллюстрировать с помощью приведенных ниже схем синтеза.

Схема синтеза 1:

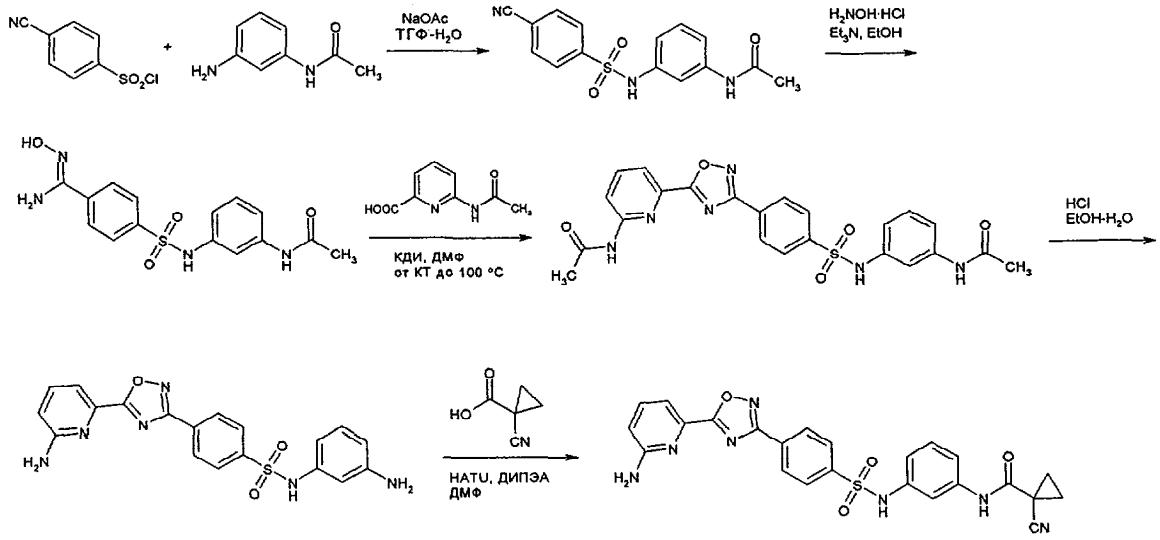


Схема синтеза 2:

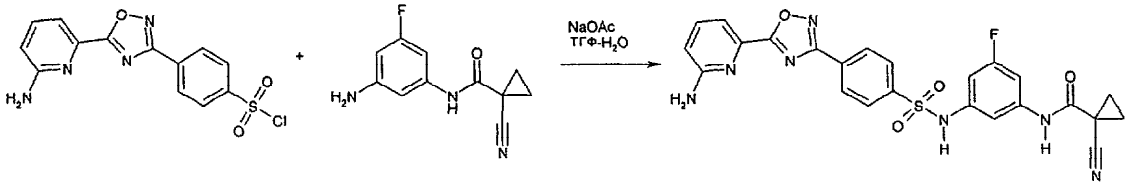


Схема синтеза 3:

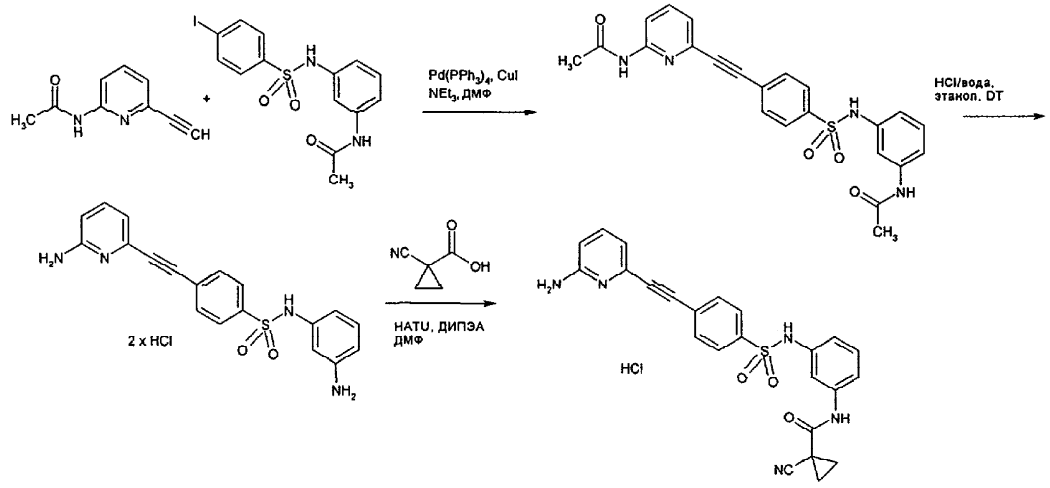
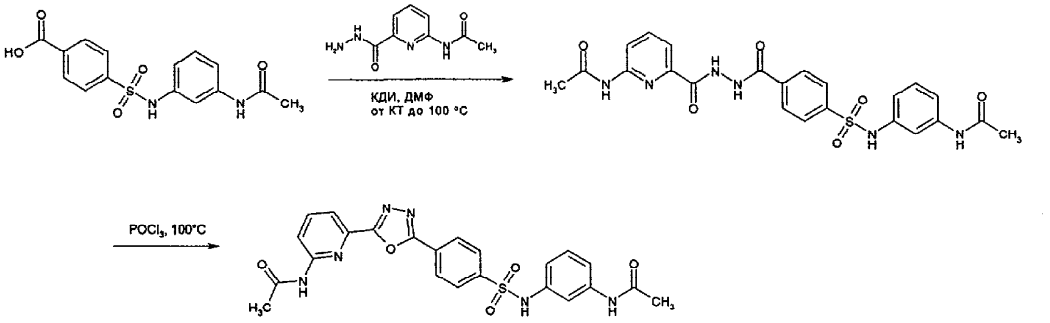


Схема синтеза 4:



Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются неожиданным диапазоном эффектов, которые нельзя было предсказать. Они обладают противовирусной активностью по отношению к представителям группы herpes viridae (вирусы герпеса), в частности, по отношению к цитомегаловирусам (ЦМВ) и в особенности по отношению к цитомегаловирусу человека (ЦМВЧ).

Областями показаний, которые можно отметить в качестве примера, являются:

1) Лечение и профилактика инфицирования посредством ЦМВЧ у пациентов со СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) (ретинита, пневмонит, желудочно-кишечных инфекционных заболеваний).

2) Лечение и профилактика инфицирования цитомегаловирусом пациентов, которым трансплантирован костный мозг или орган и у которых развивается часто опасный для жизни вызванный ЦМВЧ пневмонит или энцефалит, или желудочно-кишечные и системные вызванные ЦМВЧ инфекционные заболевания.

3) Лечение и профилактика вызванных ЦМВЧ инфекционных заболеваний у новорожденных и младенцев.

4) Лечение острого инфицирования посредством ЦМВЧ у беременных женщин.

5) Лечение инфицирования посредством ЦМВЧ пациентов с ослабленным иммунитетом, вызванным раком и противораковой терапией.

6) Лечение инфицированных посредством ЦМВЧ страдающих раком пациентов с целью ослабления опосредуемого ЦМВЧ прогрессирования опухоли (см. J. Cinati, et al., FEMC Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности инфицирования вирусами, предпочтительно -указанными выше вирусами, и вызванных ими инфекционных заболеваний. Инфицирование вирусами ниже в

настоящем изобретении означает и инфицирование вирусами, и заболевание, вызванное инфицированием вирусом.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно указанных выше заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно указанных выше заболеваний.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно используют для приготовления лекарственных средств, которые являются подходящими для профилактики и/или лечения инфицирования представителями группы herpes viridae (вирусы герпеса), предпочтительно цитомегаловирусом, предпочтительно цитомегаловирусом человека.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно указанных выше заболеваний, с применением противовирусно эффективного количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, включающим по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и по меньшей мере одно или большее количество дополнительных активных ингредиентов, в частности, предназначенным для лечения и/или профилактики указанных выше заболеваний. Активными ингредиентами, подходящими для комбинации, которые, например и предпочтительно, можно отметить, являются: противовирусно активные ингредиенты, такие как вальганцикловир, ганцикловир или ацикловир.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут воздействовать системно и/или местно. Для этого их можно вводить подходящим путем, таким как, например, пероральный, парентеральный, пульмональный, назальный, сублингвальный, лингвальный, трансбуккальный, ректальный, кожный, чрескожный, конъюнктивальный, ушной или местный, или в виде имплантата или стента.

При этих путях введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в подходящих препаративных формах.

Для перорального введения подходящими являются препаративные формы, которые воздействуют в соответствии с предшествующим уровнем техники и выделяют соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, быстро и/или модифицированным образом и которые включают соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, такие как, например, таблетки (таблетки без покрытия или с покрытием, например, содержащие покрытия, которые устойчивы к воздействию желудочного сока или растворяются с задержкой или нерастворимы и регулируют высвобождение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении), таблетки или пленки/облатки, которые быстро распадаются в полости рта, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, капсулы из мягкого или твердого желатина), таблетки, покрытие сахаром, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение можно проводить без стадии всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрикардиально, внутриспинально или внутрилюмбально) или с включением стадии всасывания (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Препаративными

формами, подходящими для парентерального введения, являются, в частности, препараты для инъекции и вливания в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами форм, подходящих для других путей введения, являются препаративные формы для ингаляции (в частности, предназначенные для порошковых ингаляторов и распыляющих устройств), капли, растворы, спреи для носа; таблетки, пленки/облатки или капсулы, которые вводят лингвально, сублингвально или трансбуккально, суппозитории, препараты для глаз и ушей, вагинальные капсулы, водные суспезии (лосьоны, микстуры, которые необходимо взбалтывать), липофильные суспензии, мази, кремы, чрескожные терапевтические системы, молочко, пасты, пенки, распыляющиеся порошки, имплантаты или стенты.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде стандартных препаративных форм. Это выполняют по известным технологиям, включая смешивание с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями. Эти инертные наполнители, в частности, включают носители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие агенты или смачивающие агенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие (например, поливинилпирролидон), синтетические и натуральные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа) или агенты, меняющие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, которые включают по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обычно совместно с одним или большим количеством инертных, нетоксичных, фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, и их применению для указанных выше целей.

Для обеспечения эффективных результатов при внутривенном введении обычно предпочтительно вводить количества, составляющие примерно от 0,001 до 10 мг/кг, предпочтительно - примерно 0,01 до 5 мг/(кг массы тела), и при пероральном введении доза составляет примерно от 0,01 до 25 мг/кг, предпочтительно - от 0,1 до 10 мг/(кг массы тела).

Тем не менее в соответствующих случаях может оказаться целесообразным отклонение от указанных количеств, в особенности в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на активный ингредиент, типа препарата и времени введения или интервалов между введениями. Так, в некоторых случаях может оказаться достаточным введение количества, меньшего, чем указанное минимальное, а в других случаях будет необходимо превысить указанное верхнее предельное количество. В случае введения больших количеств может оказаться целесообразным их разделение на несколько отдельных доз, вводимых в течение суток.

Если не указано иное, то выраженные в процентах содержания в описаниях исследований и примерах являются массовыми; выраженные в частях содержания также являются массовыми. Отношение количеств растворителей, соотношения при разбавлении и значения концентраций растворов жидкостей в жидкостях во всех случаях являются объемными.

А. Примеры

Аббревиатуры:

Boc	трет-бутоксикарбонил
$CDCl_3$	дейтерохлороформ
ПХИ	прямая химическая ионизация (в МС)
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	N,N'-диизопропилэтиламин
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФ	N,N'-диметилформамид
ЭДХ	N-(3-диметиламиноизопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид
ЭА	этилацетат (этиловый эфир уксусной кислоты)
ЭУ	ионизация электронным ударом (в МС)
ИЭР	ионизация электрораспылением (в МС)
Fmoc	9-флуоренилметоксикарбонил
ч	часы
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВВ	высокий вакуум
ЖХ-МС	объединенная жидкостная хроматография - масс-Спектроскопия
ДАЛ	диизопропиламид лития
мин	минуты
МС	масс-спектроскопия
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
Pd-C	палладий на угле
РуВОР	1-бензотриазолилокситрипирролидинофосфонийгексафторфосфат
ОФ-ВЭЖХ	ВЭЖХ с обращенной фазой
R_t	время удерживания (в ВЭЖХ)
ТГФ	тетрагидрофуран

Общие методики ЖХ-МС и ВЭЖХ:

Методика 1 (ЖХ-МС): Тип прибора для МС: Micromass ZQ, Тип прибора для ВЭЖХ: HP 1100 series; УФ DAD; колонка: Phenomenex Synergi 2µ. Hydro-ОФ Mercury 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты; градиентный режим: 0,0 мин 90%А→2,5 мин 30%А→3,0 мин 5%А→4,5 мин 5%А; скорость потока: 0,0 мин 1 мл/мин, 2,5 мин/3,0 мин/4,5 мин 2 мл/мин; печь: 50°С; УФ-детектирование: 210 нм.

Методика 2 (ЖХ-МС): Прибор: Micromass Quattro LCZ с ВЭЖХ Agilent series 1100; колонка: Phenomenex Synergi 2µ. Hydro-ОФ Mercury 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты; градиентный режим: 0,0 мин 90%А→2,5 мин 30%А→3,0 мин 5%А→4,5 мин 5%А; скорость потока: 0,0 мин 1 мл/мин, 2,5 мин/3,0 мин/4,5 мин 2 мл/мин; печь: 50°С; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Методика 3 (ЖХ-МС): Тип прибора для МС: Micromass ZQ; Тип прибора для ВЭЖХ: Waters Alliance 2795; колонка: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-ОФ Mercury 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты; градиентный режим: 0,0 мин 90%А→2,5 мин 30%А→3,0 мин 5%А→4,5 мин 5%А; скорость потока: 0,0 мин 1 мл/мин, 2,5 мин/3,0 мин/4,5 мин 2 мл/мин; печь: 50°С; УФ-детектирование: 210 нм.

Методика 4 (ЖХ-МС): Прибор: Micromass Platform LCZ с ВЭЖХ Agilent series 1100; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20×4 мм; элюент А: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты;

градиентный режим: 0,0 мин 100%A→0,2 мин 100%A→2,9 мин 30%A→3,1 мин 10%A→5,5 мин 10%A; печь: 50°C; скорость потока: 0,8 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Методика 5 (ВЭЖХ): Прибор: HP 1100 с детектированием DAD; колонка: Kromasil ОФ-18, 60×2 мм, 3,5 мкм; элюент A: 5 мл хлорной кислоты/л воды, элюент B: ацетонитрил; градиентный режим: 0 мин 2%B, 0,5 мин 2%B, 4,5 мин 90%B, 9 мин 90%B, 9,2 мин 2%B, 10 мин 2%B; скорость потока: 0,75 мл/мин; oven 30°C; УФ-детектирование: 210 нм.

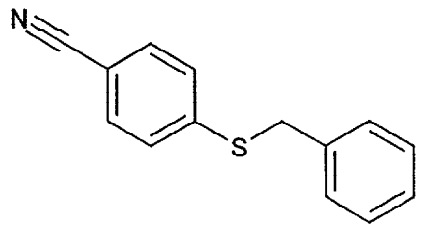
Методика 6 (ВЭЖХ): Прибор: HP 1100 с детектированием DAD; колонка: Kromasil ОФ-18, 60×2 мм, 3,5 мкм; элюент A: 5 мл хлорной кислоты/л воды, элюент B: ацетонитрил; градиентный режим: 0 мин 2%B, 0,5 мин 2%B, 4,5 мин 90%B, 6,5 мин 90%B, 6,7 мин 2%B, 7,5 мин 2%B; скорость потока: 0,75 мл/мин; oven 30°C; УФ-детектирование: 210 нм.

Методика 7 (ЖХ/МС): Тип прибора для МС: Micromass ZQ; Тип прибора для ВЭЖХ: HP 1100 series; УФ DAD; колонка: Phenomenex Gemini 3μ 30×3,00 мм; элюент A: 1 л воды + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты, элюент B: 1 л ацетонитрила + 0,5 мл 50% муравьиной кислоты; градиентный режим: 0,0 мин 90%A→2,5 мин 30%A→3,0 мин 5%A→4,5 мин 5%A; скорость потока: 0,0 мин 1 мл/мин, 2,5 мин/3,0 мин/4,5 мин 2 мл/мин; печь: 50°C; УФ-детектирование: 210 нм.

Исходные соединения

Пример 1A

4-(Бензилтио)бензонитрил



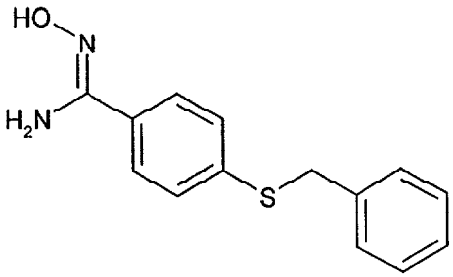
Гидрид натрия (5 г 60% дисперсии в масле) промывают гексаном и сушат в вакууме. Остаток диспергируют в сухом ДМФ (100 мл) при 0°C и в течение 30 мин по каплям прибавляют бензилмеркаптан (14,82 г). Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Осторожно прибавляют 4-фторбензонитрил (14,45 г) и реакционную смесь перемешивают до вступления в реакцию всего исходного вещества (монитроринг с помощью ВЭЖХ, примерно 3 ч). Реакционную смесь выливают в воду со льдом (400 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Продукт собирают фильтрованием, промывают водой (три раза) и сушат на фильтре. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из циклогексана, собирают фильтрованием и промывают петролейным эфиром и сушат. Получают 23,04 г (86% от теоретического выхода) продукта.

ЖХ-МС (методика I): R_t=2,85 мин

МС (ИЭР): m/z=226 $[M+H]^+$

Пример 2A

4-(Бензилтио)-N'-гидроксибензокарбоксимидамид



4-(Бензилтио)бензонитрил (23,00 г) и гидроксиламингидрохлорид (10,66 г) готовят в сухом этаноле (10 мл) и прибавляют триэтиламин (17 мл). Реакционную смесь сначала перемешивают в течение 30 мин при 50°C и затем кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем прибавляют воду, пока раствор не станет мутным. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и полученное твердое вещество собирают фильтрованием. Твердое вещество промывают водой и затем сушат при 85°C в сушильном шкафу.

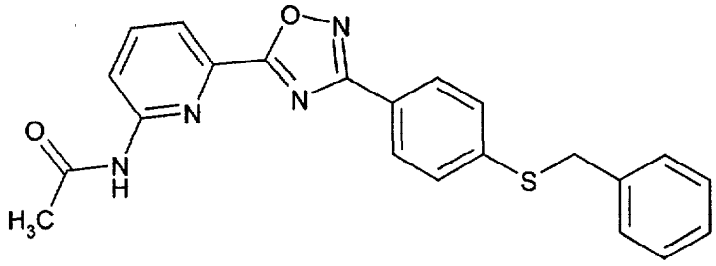
Неочищенный продукт перекристаллизовывают из н-бутанола, кристаллический продукт собирают фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 65°C в сушильном шкафу. Получают 23,40 г (88% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (методика I): R_t=1,79 мин

МС (ИЭР): m/z=229 $[M+H]^+$

Пример 3A

N-(6-{3-[4-(Бензилтио)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-ил)ацетамид



1,1-Карбонилдиимидазол (15,16 г) небольшими порциями медленно прибавляют к 6-ацетаминопиридин-2-карбоновой кислоте (16,84 г) в сухом ДМФ (75 мл) (выделение газа). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем прибавляют 4-(бензилтио)-N'-гидроксибензокарбоксимидамид (23,00 г) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре до вступления в реакцию всего исходного вещества (примерно 3 ч). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. Затем прибавляют воду, пока раствор не станет немного мутным, и реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Неочищенный продукт собирают фильтрованием, три раза промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 65°C. Получают 24,42 г (67% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

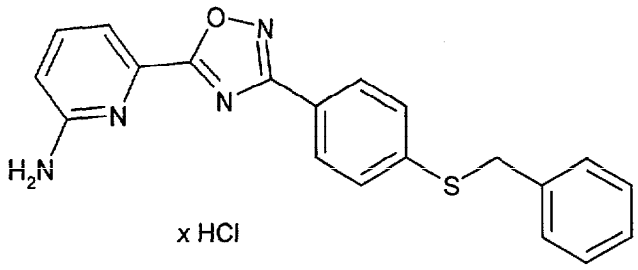
ЖХ-МС (методика 1): R_t=2,98 мин

МС (ИЭР): m/z=403 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,96 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,02-7,95 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,35-7,21 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

Пример 4A

6-{3-[4-(Бензилтио)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-амингидрохлорид



Воду (50 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (50 мл) прибавляют к N-(6-{3-[4-(бензилтио)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-ил)ацетамиду (40,55 г) в этаноле (150 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до вступления в реакцию всего исходного вещества (примерно 3 ч) и затем охлаждают до комнатной температуры. Твердое вещество собирают фильтрованием, три раза промывают этанолом и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 80°C. Получают 36,60 г (92% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

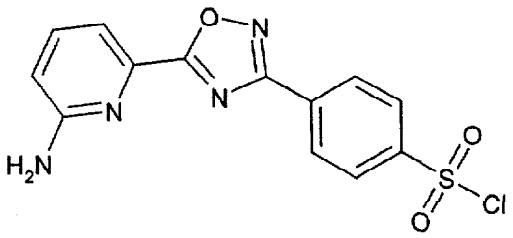
ЖХ-МС (методика 2): R_t=2,76 мин

МС (ИЭР): m/z=361 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=7,95 (d, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,38 (s, 2H).

Пример 5A

4-[5-(6-Аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензосульфонилхлорид



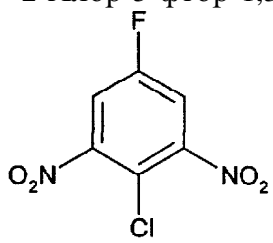
6-{3-[4-(Бензилтио)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-амин (35,95 г) охлаждают до 5°C в смеси уксусной кислоты (200 мл) и воды (100 мл) в бане со льдом. Хлор постепенно прибавляют до вступления в реакцию всего исходного вещества (монитроринг с помощью ВЭЖХ) и при этом температура не должна превышать 10°C. Реакционную смесь перемешивают при 5°C в течение 15 мин и затем разбавляют водой со льдом (200 мл). Неочищенный продукт собирают фильтрованием, промывают водой со льдом (три раза) и диэтиловым эфиром (три раза) и затем сушат в вакууме. Получают 26,00 г (85% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (методика 3): R_t=2,22 мин

МС (ИЭР): m/z=337 $[M+H]^+$

Пример 6A

2-Хлор-5-фтор-1,3-динитробензол



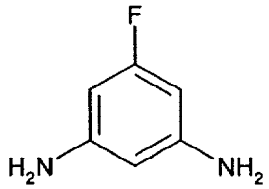
ДМФ (10 мл) и тионилхлорид (14 мл) последовательно прибавляют к 4-фтор-2,6-

динитрофенолу (26,00 г) в бензоле (50 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин (осаждается промежуточный продукт) и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч (или до вступления в реакцию всего исходного вещества). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют и остаток выливают в воду со льдом. Осадок собирают фильтрованием, три раза промывают водой и сушат. После перекристаллизации из этанола получают 23,50 г (83% от теоретического выхода) продукта в кристаллическом виде.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,56 (d, 2H).

Пример 7A

5-Фтор-1,3-аминобензол



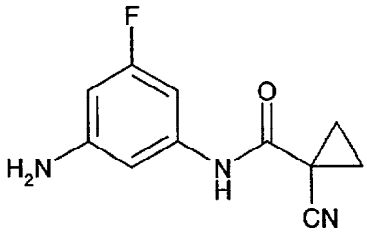
Триэтиламин (12,6 мл) и палладий (10% на угле) (6,0 г) прибавляют к 2-хлор-5-фтор-1,3-динитробензолу (10,00 г) в метаноле (450 мл). Реакционную смесь гидрируют при комнатной температуре при давлении водорода, равном 3 бар, до вступления в реакцию всего исходного вещества (2 ч). Реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ (150 мл) и обрабатывают 10% раствором лимонной кислоты. Затем водную фазу подщелачивают 2 н. раствором гидроксида натрия и экстрагируют с помощью ДХМ (три раза по 100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Получают 5,0 г (88% от теоретического выхода) продукта в виде масла.

ЖХ-МС (методика 4): R_t=0,58 мин

МС (ИЭР): m/z=127 $[M+H]^+$

Пример 8A

N-(3-Амино-5-фторфенил)-1-цианоциклопропанкарбоксамид



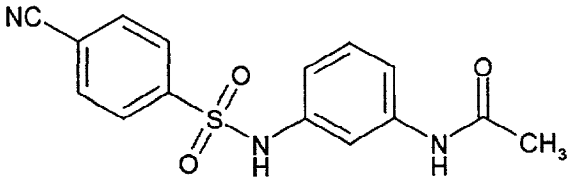
1,1-Карбонилдиимидазол (3,29 г) прибавляют к 1-цианоциклопропанкарбоновой кислоте (2,05 г) в ТГФ и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. Прибавляют 5-фтор-1,3-аминобензол (3,00 г) и смесь перемешивают в течение еще 2,5 ч. Затем раствор концентрируют, остаток растворяют в ДХМ (150 мл) и промывают водой. Водную фазу дважды экстрагируют с помощью ДХМ. Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент: от ДХМ до ДХМ-метанол 50:1). После концентрирования соответствующей фракции выделяют 2,35 г (58% от теоретического выхода) продукта.

ЖХ-МС (методика 1): R_t=1,31 мин

МС (ИЭР): m/z=220 $[M+H]^+$

Пример 9A

N-(3-{[(4-Цианофенил)сульфонил] амино} фенил)ацетамид



3'-Аминоацетанилид (13,54 г) растворяют в 2-пропаноле (200 мл) и при комнатной температуре прибавляют раствор ацетата натрия (8,51 г) в воде (100 мл). Прибавляют 4-цианобензосульфонилхлорид (20,0 г), реакционную смесь нагревают до 30°C и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают на лед (250 мл), полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой (три раза) и затем сушат в сушильном шкафу. Получают 27,8 г (98% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

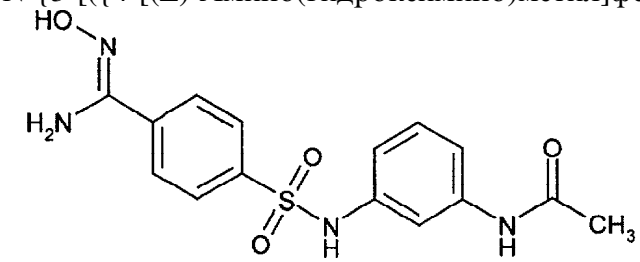
ЖХ-МС (методика 1): R_t=1,79 мин

МС (ИЭР): m/z=316 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,52 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 2,00 (s, 3H).

Пример 10A

N-{3-[({4-[(Z)-Амино(гидроксимино)метил]фенил}сульфонил)амино]фенил}ацетамид



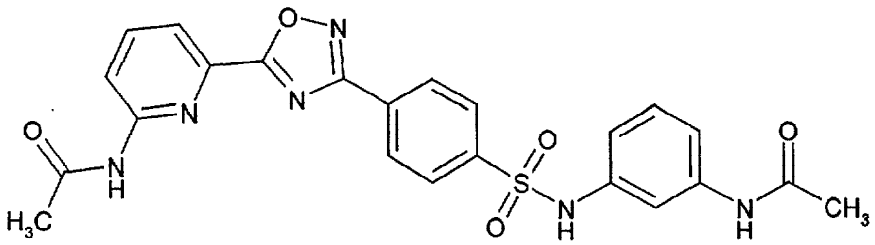
N-(3-{[(4-Цианофенил)сульфонил]амино}фенил)ацетамид (27,00 г) готовят в этаноле (190 мл) и последовательно прибавляют гидроксиламингидрохлорид (7,14 г) и триэтиламин (14,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч и затем выливают на лед, вещество собирают фильтрованием и сушат в вакуумной камере. Получают 25,78 г (86% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (методика 1): R_t=1,14 мин

МС (ИЭР): m/z=349 $[M+H]^+$

Пример 11A

N-(6-{3-[4-({[3-(Ацетиламино)фенил]амино}сульфонил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-ил)ацетамид



1,1-Карбонилдиимидазол (9,78 г), растворенный в диоксане (100 мл), по каплям прибавляют к 6-ацетиламинопиридин-2-карбоновой кислоте (10,86 г) в смеси диоксана (100 мл) и ДМФ (60 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем прибавляют N-{3-[({4-[(Z)-амино(гидроксимино)метил]фенил}сульфонил)амино]фенил}ацетамид в виде твердого вещества и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь

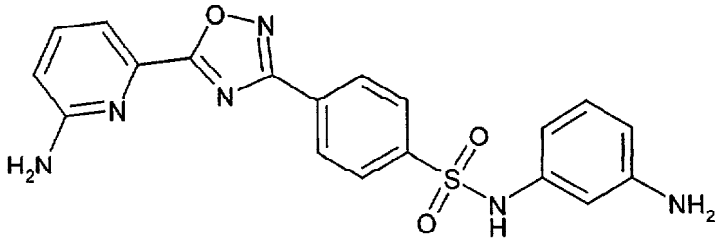
перемешивают при 100°C в течение 4 ч и затем выливают в воду со льдом. Продукт выдерживают в течение 10 мин, собирают фильтрованием, промывают водой (три раза) и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 25,55 г (90% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

ВЭЖХ (методика 5): R_t=4,03 мин

МС (ИЭР): m/z=493 $[M+H]^+$

Пример 12A

N-(3-Аминофенил)-4-[5-(6-аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил] бензосульфамид



15% Хлористоводородную кислоту (150 мл) прибавляют к N-(6-{3-[4-({[3-(ацетиламино)фенил]амино}сульфонил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-ил)ацетамиду (20,00 г) в этаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч и затем при нагревании значение pH доводят до 4 с помощью 10% раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь охлаждают до 5°C и перемешивают в течение 16 ч. Неочищенный продукт собирают фильтрованием с отсасыванием, промывают водой (дважды) и затем сушат. Получают 12,73 г (77% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

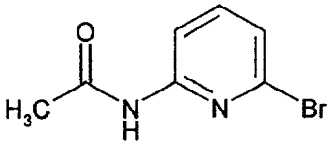
ВЭЖХ (методика 5): R_t=3,53 мин

МС (ИЭР): m/z=409 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,16 (br s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,58 (br s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,28 (t, 1H), 5,44 (br s, 2H).

Пример 13A

N-(6-Бромпиридин-2-ил)ацетамид



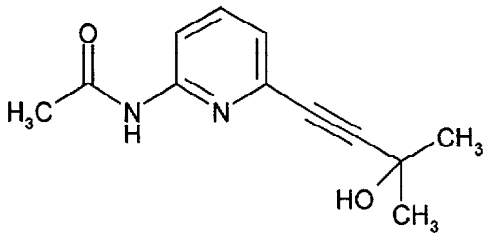
2-Амино-6-бромпиридин (5,40 г) и ацетилхлорид (2,66 мл) готовят в метиленхлориде (80 мл) и охлаждают до 0°C. Затем по каплям прибавляют триэтиламин (6,53 мл) и смесь затем нагревают до комнатной температуры при перемешивании. К реакционной смеси прибавляют 10% раствор гидрокарбоната натрия и реакционную смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. После флэш-хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол 1:0, 500:1) получают 5,84 г (86% от теоретического выхода) продукта.

ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,66 мин

МС (ПХИ/NH_3): m/z=215 и 217 $[M+H]^+$, 232 и 234 $[M+NH_4]^+$, 249 и 251 $[M+NH_4+NH_3]^+$ ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,79 (s, 1H, NH), 8,08 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,3 l (d, 1H), 2,09 (s, 3H).

Пример 14A

N-[6-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил]ацетамид



N-(6-Бромпиридин-2-ил)ацетамид (5,84 г) готовят в диэтиламине (50 мл). После прибавления 2-метил-3-бутин-2-ол (2,51 г), бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорида (381 мг) и йодида меди(1) (52 мг) смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол 200:1, 100:1, 50:1). Получают 5,20 г (88% от теоретического выхода) продукта.

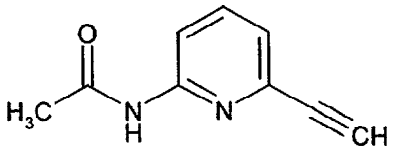
ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,30 мин

МС (методика M-40, ПХИ/NH_3): m/z=219 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,68 (s, 1H, NH), 8,05 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,55 (s, 1H, OH), 2,07 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Пример 15A

N-(6-Этинилпиридин-2-ил)ацетамид



N-[6-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил]ацетамид (5,20 г) готовят в толуоле (50 мл), прибавляют гидрид натрия (95 мг) и смесь перемешивают при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол 1:0, 500:1, 200:1, 100:1). Получают 1,75 г (43% от теоретического выхода) продукта.

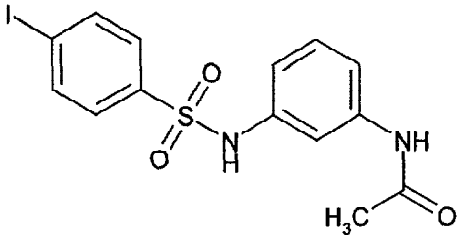
ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,18 мин

МС (методика M-40, ПХИ/NH_3): m/z=161 $[M+H]^+$, 178 $[M+NH_4]^+$,

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,68 (s, 1H, NH), 8,10 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).

Пример 16A

N-(3-{[(4-Йодфенил)сульфонил]амино}фенил)ацетамид



4-Йодбензилсульфонил хлорид (10,0 г) готовят в изопропаноле (100 мл), прибавляют ацетат натрия (3,12 г), который растворен в небольшом количестве воды, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем

прибавляют N-(3-аминофенил)ацетамид (4,96 г) и смесь дополнительно перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол 1:0, 100:1, 80:1). Получают 9,62 г (70% от теоретического выхода) продукта.

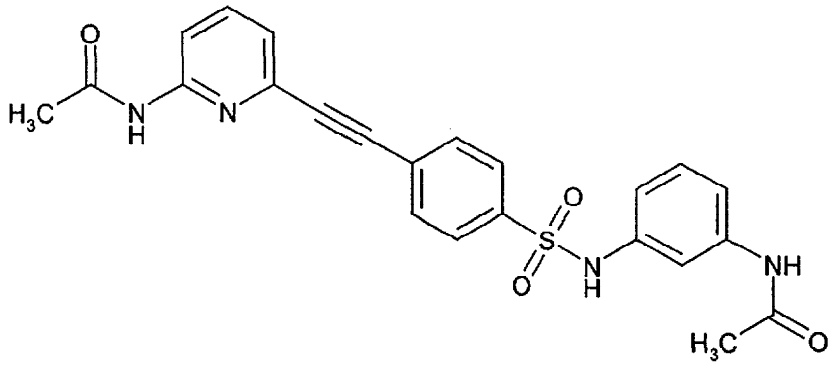
ВЭЖХ (методика 6): R_t=4,14 мин

МС (ИЭР$^+$, ИЭР$^-$): m/z=417 $[M+H]^+$, 415 $[M-H]^-$,

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,31 (s, 1H, NH), 9,91 (s, 1H, NH), 7,93 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 2,00 (s, 3H).

Пример 17A

N-(6-{[4-({[3-(Ацетиламино)фенил[амино}сульфонил)фенил]этинил}пиридин-2-ил)ацетамид



N-(3-{[(4-Йодфенил)сульфонил] амино }фенил)ацетамид (4,60 г), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,28 г) и йодид меди(I) (421 мг) готовят в ДМФ в атмосфере аргона, прибавляют N-(6-этинилпиридин-2-ил)ацетамид (2,66 г) и триэтиламин (15,4 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем разбавляют водой, экстрагируют метиленхлоридом и органическую фазу сушат и очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: метиленхлорид/метанол 1:0, 200:1, 100:1, 50:1, 30:1).

Получают 3,56 г (48% от теоретического выхода) продукта.

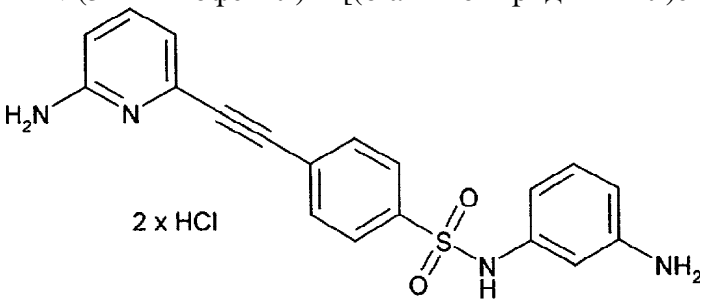
ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,86 мин

МС (ИЭР$^+$, ИЭР$^-$): m/z=449 $[M+H]^+$, 447 $[M-H]^-$,

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,76 (s, 1H, NH), 10,38 (s, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, NH), 8,13 (d, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Пример 18A

N-(3-Аминофенил)-4-[(6-аминопиридин-2-ил)этинил]бензосульфамиддигидрохлорид



N-(6-{[4-({[3-(Ацетиламино)фенил]амино}сульфонил)фенил]этинил}пиридин-2-ил)ацетамид (3,12 г) готовят в этаноле (45 мл), прибавляют 20% хлористоводородную кислоту (45 мл) и смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь

концентрируют и остаток перемешивают с ацетонитрилом. После сбора вещества фильтрованием с отсасыванием, дополнительной промывки ацетонитрилом и сушки в высоком вакууме получают 3,45 г (количественный выход) продукта.

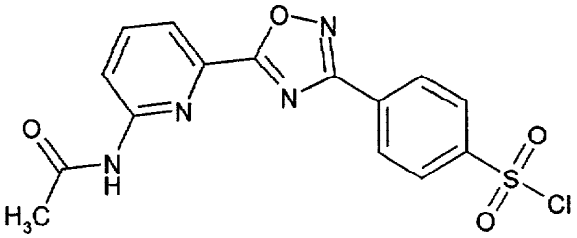
ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,65 мин

МС (ИЭР$^+$, ИЭР$^-$): m/z=365 $[M+H]^+$, 363 $[M-H]^-$,

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,70 (s, 1H, NH), 7,91-7,78 (m, 5H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96-6,83 (m, 3H).

Пример 19A

4-[5-(6-Ацетиламинопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензосульфонилхлорид



N-(6-{3-[4-(Бензилтио)фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}пиридин-2-ил)ацетамид (11,55 г) перемешивают в смеси уксусной кислоты (80 мл) и воды (50 мл) в бане со льдом и охлаждают до 5°C. Хлор постепенно прибавляют до вступления в реакцию всего исходного вещества (монитроринг с помощью ВЭЖХ) и при этом температура не должна превышать 10°C. Реакционную смесь перемешивают при 5°C в течение 15 мин и затем разбавляют водой со льдом (100 мл). Неочищенный продукт собирают фильтрованием, промывают водой со льдом (три раза) и диэтиловым эфиром (три раза) и затем сушат в вакууме. Получают 9,60 г (88% от теоретического выхода) продукта в виде твердого вещества.

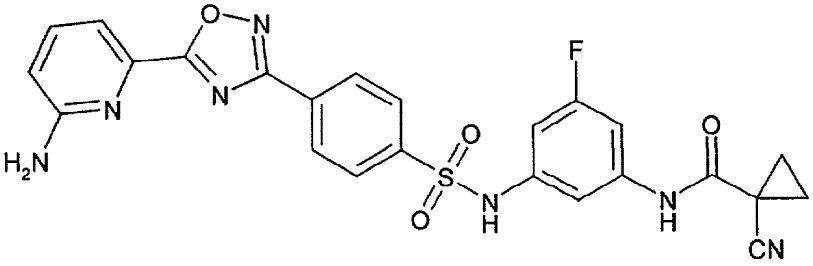
ЖХ-МС (методика 3): R_t=2,31 мин

МС (ИЭР): m/z=379 $[M+H]^+$

Типичные варианты осуществления

Пример 1

N-{3-[({4-[5-(б-Аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил} сульфонил)амино]-5-фторфенил}-1-цианоциклопропанкарбоксамид



N-(3-Амино-5-фторфенил)-1-цианоциклопропанкарбоксамид (2,46 г) прибавляют к 4-[5-(6-аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензосульфонилхлориду (3,78 г) в сухом пиридине (120 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем выливают в воду со льдом. Неочищенный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат. После хроматографии на силикагеле (от метиленхлорида до метиленхлорид/метанол 50:1) и концентрирования соответствующих фракций выделяют 2,28 г (40% от теоретического выхода) продукта.

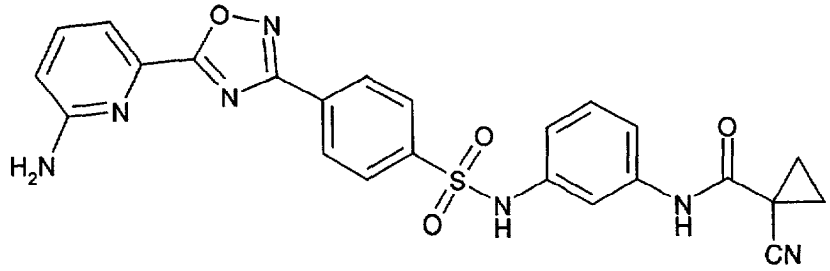
ЖХ-МС (методика 3): R_t=2,07 мин

МС (ИЭР): m/z=520 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=8,37 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (br d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,68 (br d, 1H), 6,56 (br s, 2H), 1,65 (s, 4H).

Пример 2

N-{3-[({4-[5-(б-Аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} сульфонил)амино]фенил}-1-цианоциклопропанкарбоксамид



N-(3-Аминофенил)-4-[5-(6-аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил] бензосульфамид (4,50 г) готовят в сухом ДМФ (110 мл), прибавляют HATU (6,28 г), 1-цианоциклопропанкарбоновую кислоту (2,45 г) и N,N-диизопропилэтиламин (2,90 мл) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрируют. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент: метиленхлорид/метанол от 100:1 до 20:1). После концентрирования соответствующих фракций можно выделить 4,99 г (90% от теоретического выхода) продукта.

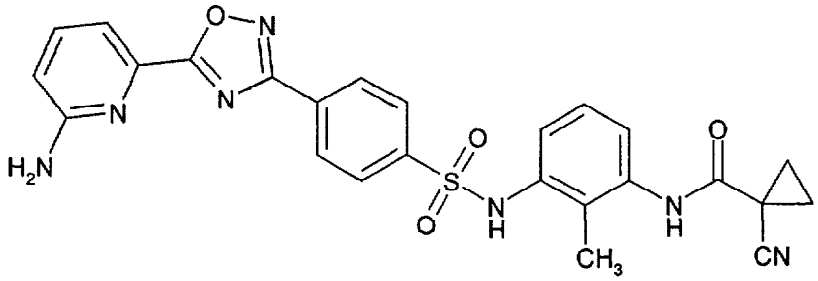
ЖХ-МС (методика 2): R_t=2,13 мин

МС (ИЭР): m/z=502 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,47 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,84 (d, 1H),6,73(d, 1H), 1,65 (s, 4H).

Пример 3

N-{3-[({4-[5-(6-Аминопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил} сульфонил)амино]-2-метилфенил}-1-цианоциклопропанкарбоксамид



Получают по аналогии с примером 2 с использованием 3'-амино-2'-метилфенилацетамида в качестве исходного вещества.

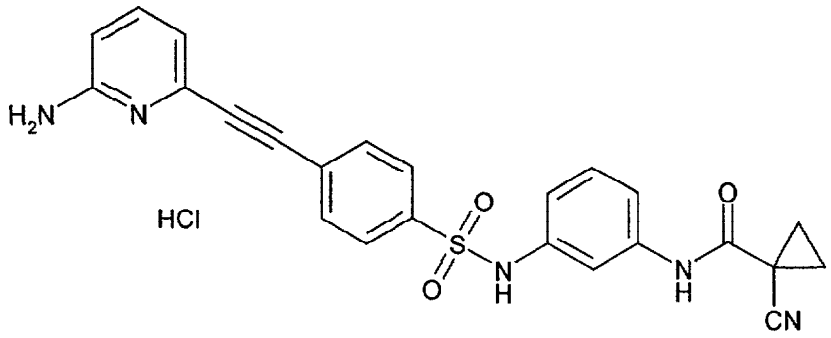
ЖХ-МС (методика 3): R_t=1,91 мин

МС (ИЭР): m/z=516 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=9,91 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,87 (d 2H), 7,65 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,63 (m, 4H).

Пример 4

N-{3-[({4-[(6-Аминопиридин-2-ил)этинил]фенил}сульфонил)амино]фенил}-1-цианоциклопропанкарбоксамидгидрохлорид



N-(3-Аминофенил)-4-[(6-аминопиридин-2-ил)этинил]бензосульфамид дигидрохлорид (750 мг), 1-цианоциклопропионовую кислоту (229 мг), HATU (783 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (1,04 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в сухом ДМФ (7 мл). Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (элюент: вода (с прибавлением смеси 1% хлористоводородная кислота)/ацетонитрил, скорость потока 50 мл/мин) и получают 400 мг (47% от теоретического выхода) продукта.

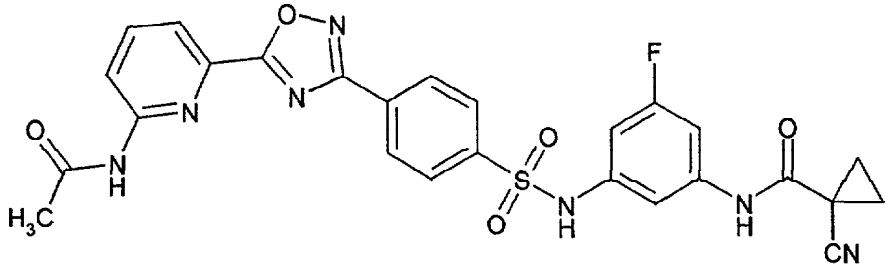
ВЭЖХ (методика 6): R_t=3,87 мин

МС (ИЭР$^+$, ИЭР$^-$): m/z=458 [M-HCl+H]$^+$, 456 [M-HCl-H]$^-$,

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,45 (s, 1H, NH), 10,07 (s, 1H, NH), 7,83 (d, 2H), 7,79-7,66 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 1,65 (s, 4H).

Пример 5

N-{3-[({4-[5-(6-Ацетиламинопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил} сульфонил)амино]-5-фторфенил}-1-цианоциклопропанкарбоксамид



N-(3-Амино-5-фторфенил)-1-цианоциклопропанкарбоксамид (100 мг) прибавляют к 4-[5-(6-ацетиламинопиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил] бензосульфонилхлориду (148 мг) в сухом пиридине (2 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем выливают в воду со льдом. Неочищенный продукт собирают фильтрованием, промывают водой и сушат. После очистки с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (элюент ацетонитрил:вода, градиентный режим) и концентрирования соответствующих фракций выделяют 53 мг (24% от теоретического выхода) продукта.

ЖХ-МС (методика 7): R_t=2,46 мин

МС (ИЭР): m/z=562 [M+H]$^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ=10,99 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,06 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), l,66 (s, 4H).

B. Исследование физиологической активности

Активность in vitro соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно продемонстрировать с помощью описанных ниже исследований:

Исследование анти-ЦМВЧ (против цитомегаловируса человека) цитопатогенности

Исследуемые соединения используют в виде 50 мМ растворов в диметилсульфоксида (ДМСО). В качестве соединения для сравнения используют

ганцикловир®. После прибавления 2 мкл исходных растворов в ДМСО концентрации 50, 5, 0,5 и 0,05 мМ соответственно в порции по 98 мкл культуральной среды для клеток, помещенной в ряды 2 A-H 96-луночного планшета для проведения двукратных исследований, в рядах до 11 планшета проводят разведения 1:2 порциями среды по 50 мкл. Лунки в рядах 1 и 12 содержат по 50 мкл среды. Затем во все лунки (ряд 1 = контрольные клетки) пипеткой помещают по 150 мкл суспензии 1×10^4 клеток (фибробласты эмбрионов препуциума человека [NHDF]) и в ряды 2-12 помещают смесь инфицированных посредством ЦМВЧ и неинфицированных клеток NHDF (МН3 (множественность заражения) = 0,001-0,003), т.е. по 1-3 инфицированные клетки на 1000 неинфицированных клеток. Ряд 12 (без прибавления вещества) выступает в качестве вирусного контроля. Конечные концентрации при исследовании составляют 250-0,0005 мкМ. Планшеты инкубируют при 37°C/5% CO_2 в течение 6 дней, пока все клетки в вирусных контролях не будут инфицированы (100% цитопатогенный эффект [ЦПЭ]). Затем клетки фиксируют и окрашивают путем прибавления смеси формалина с красителем Гимза (30 мин), промывают бидистиллированной водой и сушат в сушильном шкафу при 50°C. Затем проводят визуальное изучение планшетов с помощью расположенного сверху микроскопа (устройство для изучения размножения колоний, выпускающееся фирмой Technomara).

С помощью исследовательских планшетов можно получить следующие данные:

CC_{50} (NHDF) = концентрация вещества в мкМ, при которой не обнаруживается видимых цитостатических воздействий на клетки по сравнению с неинфицированными контрольными клетками;

EC_{50} (ЦМВЧ) = концентрация вещества в мкМ, которая приводит к подавлению ЦПЭ (цитопатогенный эффект) на 50% по сравнению с не подвергнутым воздействию вирусным контролем;

SI (коэффициент селективности) = CC_{50} (NHDF)/EC_{50} (ЦМВЧ).

Полученные in vitro типичные значения активности соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в таблице А:

Таблица А

Пример №	NHDF CC_{50} [мкМ]	ЦМВЧ EC_{50} [мкМ]	SI ЦМВЧ
1	71	0,011	6450
2	141	0,007	20140
3	102	0,002	51000
4	47	0,021	2240
5	71	0,026	2730

Применимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для борьбы с инфекцией ЦМВЧ можно продемонстрировать с помощью описанной ниже модели на животных:

Модель ЦМВЧ ксенотрансплантата Gelfoam®

Животные:

Используют иммунодефицитных мышей Fox Chase SCID.NOD или NOD.CB17-Prkdc/J в возрасте 5-6 недель (16-20 г), приобретенных у фирмы по разведению животных Taconic M&B, Denmark; Jackson, USA. Животных держат в стерильных условиях (включая подстилку и корм) в изоляторах.

Выращивание вируса:

Цитомегаловирус человека (ЦМВЧ), штамм Davis или AD169, выращивают in vitro на фибробластах эмбрионов препуциума человека (клетки NHDF). После

инфицирования клеток NHDF при множественности заражения (МНЗ), равной 0,01-0,03, инфицированные вирусом клетки собирают через 5-10 дней и хранят в присутствии минимальной поддерживающей среды (МПС), 20% фетальной телячьей сыворотки (ФТС) (об./об.), 1% глутамина (об./об.), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (об./об.) с прибавлением 10% ДМСО при -80°С. После 10-кратного серийного разведения инфицированных вирусом клеток определяют титр в 24-луночных планшетах, содержащих сливающиеся клетки NHDF, после фиксирования и окрашивания раствором красителя Гимза в формальдегиде.

Приготовление губок, трансплантация, лечение и исследование:

Губки из коллагена размером 1×1×1 см (Gelfoam® ; Peasel & Lorey, order no. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, p.439) сначала смачивают забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФФ), содержащиеся пузырьки воздуха удаляют путем дегазации и затем их хранят в МПС, 10% ФТС (об./об.), 1% глутамина (об./об.), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (об./об.). 1×10 Инфицированных вирусом клеток NHDF (инфицирование посредством ЦМВЧ Davis или ЦМВЧ AD169 МНЗ=0,03) отбирают через 3 ч после инфицирования и в 20 мкл МПС, 10% ФТС (об./об.), 1% глутамин (об./об.), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (об./об.) по каплям наносят на влажную губку. Губки инкубируют в течение 3-4 ч для обеспечения адгезии клеток. Затем, после прибавления среды (МПС, 10% ФТС) (об./об.), 1% глутамина (об./об.), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (об./об.)), губки инкубируют в течение ночи. Для проведения трансплантации иммунодефицитных мышей анестезируют авертином или смесью кетамин/ксилазин/азепромазин, шерсть со спины удаляют бритвой, вскрывают 1-2 эпидермиса, снимают напряжение и влажные губки трансплантируют под кожу спины. Рану закрывают с помощью клея для тканей или зажимов. Через 4-6 ч после трансплантации мышей можно в первый раз лечить (одну дозу вводят в день операции). В последующие дни проводят пероральное лечение три раза в сутки (в 7,00 и 14,00 и 19,00 ч), два раза в сутки (в 8 и 18 ч) или один раз в сутки (в 9 ч) в течение 8 дней. Суточная доза составляет, например, 1 или 3 или 10 или 30 или 100 мг/(кг массы тела), вводимый объем составляет 10 мл/(кг массы тела). Соединения готовят в виде суспензии 0,5% тилозы/ЗФФ с 2% ДМСО или в виде другой подходящей смеси, способствующей растворению соединений, например, 2% этанола, 2,5% Solutol, 95,5% ЗФФ. Через 10 дней после трансплантации и примерно через 16 ч после последнего введения соединения животных безболезненно умерщвляют и извлекают губки. Инфицированные вирусом клетки выделяют из губок путем расщепления коллагеназой (330 ЕД/1,5 мл) и хранят в присутствии МПС, 10% ФТС (об./об.), 1% глутамина (об./об.), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (об./об.), 10% ДМСО при -140°С. Исследование проводят после 10-кратного серийного разведения инфицированных вирусом клеток путем определения титра в 24-луночных планшетах, содержащих сливающиеся клетки NHDF, после фиксирования и окрашивания раствором красителя Гимза в формальдегиде. Количество инфицированных клеток или инфицированных вирусом частиц (исследование инфекционного цента) после введения соединения сопоставляют с количеством, полученным для контрольной группы, которую лечили посредством плацебо. Статистическую обработку проводят с помощью соответствующих компьютерных программ, таких как GraphPad Prism.

Фармакокинетические исследования

Фармакокинетику активных веществ исследуют после внутривенного или перорального введения доз в диапазоне от 1 мг/кг внутривенно и 3 мг/кг перорально

трем самцам крыс линии Wistar в цикле лечения. Для периодического отбора проб крови за день до проведения эксперимента в яремную вену животных имплантируют катетер. Вещества вводят внутривенно и перорально в виде раствора. При этом в большинстве случаев композицию плазмы (плазма крыс с прибавлением 1-2% этанола или ДМСО, 2 мл/кг) используют для внутривенного введения и композицию на основе ПЭГ (полиэтиленгликоль (10% этанола, 40% ПЭГ 400, 50% воды, 5 мл/кг) используют для перорального введения.

После введения активного вещества пробы крови отбирают через катетер в течение 24 ч в содержащие гепарин пробирки для проб. После отбора проб крови пробы центрифугируют и надосадочные жидкости (плазму) пипеткой переносят в пробирки Эппендорфа. До проведения анализа образцы плазмы хранят при температуре не выше -15°C.

Для обработки образцы оттаивают. Затем белки плазмы осаждают путем прибавления ацетонитрила, который является внутренним стандартом. В качестве внутреннего стандарта выбирают вещество такого же структурного класса, которое структурно как можно более сходно с активным соединением. Для приготовления калибровочных образцов активное вещество в разных концентрациях прибавляют к аликвотам чистой плазмы и их обрабатывают вместе с пробами неизвестного состава. Кроме того, готовят дополнительные пробы для контроля качества трех разных концентраций, которые служат для проверки методики анализа.

Определение концентраций активного вещества в пробах проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ЖХ/МС-МС). Концентрации активного вещества в пробах неизвестного состава определяют по относительным высотам или площадям пиков при сопоставлении с калибровочным графиком с использованием программы Concalc для Windows (CCW, Integrierte Labordatensysteme, версия 2,5 или более поздняя, Bayer AG). Затем для каждого животного по изменениям концентрации в плазме во времени фармакокинетические параметры рассчитывают с использованием неблочного анализа с использованием программы KINCALC, версия 2,50,02 (Bayer AG, 2001).

Затем для соединений, у которых обнаруживаются улучшенные фармакокинетические параметры для крыс, проводят фармакокинетические исследования после введения мышам и собакам. На основании этих данных проводят первую оценку фармакокинетических параметров для человека с помощью межвидового переноса фармакокинетических данных по методике Boxenbaum.

С помощью этих исследований можно получить следующие данные:

V_{ss} = объем распределения;

CL = скорость выведения;

$t_{1/2}$ = период полувыведения;

AUC = полная площадь под кривой зависимости лекарственное средство - концентрация от времени;

C_{max} = максимальная концентрация;

F = биологическая доступность.

Фармакокинетические данные для соединения примера 1 после однократного внутривенного и перорального введения самцам крыс линии Wistar (n=3 для каждого исследования или n=3 соответственно) приведены в таблице B. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, проявляют улучшенные фармакокинетические характеристики.

Таблица B

Таблица 15

Внутривенная доза	1,3 мг/кг внутривенно[1]
V_{ss} [л/кг]	0,321
$CL_{плазма}$ [л/(ч·кг)]	0,064
$CL_{кровь}$ [л/(ч·кг)]	0,128
$t_{1/2}$ [ч]	4,26
Пероральная доза	3 мг/кг р.о,2
$AUC_{нормальная,\ перорально}$ [кг·ч/л]	8,58
$C_{max,\ нормальная,\ перорально}$ [кг/л]	1,08
F [%]	55,3

[1]: раствор в плазме крыс с прибавлением 1% ДМСО, 2 мл/кг

[2]: раствор в 10% этаноле, 40% ПЭГ 400, 50% воды, 5 мл/кг

Идентификация метаболитов

Межвидовые различия метаболизма активного соединения могут оказать большое влияние на его разработку. Задачей является нахождение веществ, пути метаболического разложения которых у людей и подопытных животных, таких как, например, крысы и собаки, не сильно различаются. Для этого новые активные вещества сначала инкубируют in vitro с микросомами печени крыс, собак и человека для сопоставления фазы I метаболизма. Затем представляющие интерес соединения дополнительно инкубируют с гепатоцитами крыс и человека для изучения полной фазы I и фазы II метаболизма в печени и для их сопоставления.

Все новые активные соединения инкубируют при концентрации, равной 20 мкМ. Для этого готовят исходные растворы концентрации 2 мМ в ацетонитриле и затем их пипеткой вводят в инкубируемую порцию при разведении 1:100, так чтобы в порции содержалось не более 1% ацетонитрила. Микросомы печени инкубируют при 37°C в 50 мМ калийфосфатном буфере с pH 7,4 с прибавлением и без прибавления системы, вырабатывающей NADPH, содержащей 1 мМ $NADP^+$, 10 мМ глюкоза-6-фосфата и 1 ЕД глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Первичные гепатоциты также инкубируют при 37°C в суспензии среды Вильямса E. После инкубации в течение 0-4 ч реакции в инкубируемых порциях останавливают ацетонитрилом (конечная концентрация равна примерно 30%) и белок отделяют центрифугированием примерно при 15000×g. Образцы, в которых таким образом остановлены реакции, анализируют сразу или до проведения анализа, хранят при -20°C.

Анализы проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ-МС). Для этого надосадочные жидкости их инкубированных проб хроматографируют на подходящей колонке с обращенной фазой C18 с использованием разных смесей ацетонитрила и 10 мМ формиата аммония. Для идентификации метаболитов используют УФ-хроматограммы совместно с масс-спектрометрическими данными. Характеристики метаболитов, образовавшихся у соответствующих исследованных видов, сопоставляют и используют для выявления различий между видами.

C. Типичные варианты осуществления фармацевтических композиций

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, следующим образом можно включить в фармацевтические препараты:

Таблетка:

Состав:

100 мг Соединения примера 1, 50 мг лактозы (моногидрата), 50 мг кукурузного

крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) и 2 мг стеарата магния. Масса таблетки 212 мг. Диаметр 8 мм, радиус кривизны 12 мм.

Приготовление:

Смесь активного ингредиента, лактозы и крахмала гранулируют с 5% (мас./мас.) водным раствором ПВП. Затем гранулы сушат и перемешивают со стеаратом магния в течение 5 мин. Эту смесь прессуют с помощью обычного таблетирующего пресса (геометрические параметры таблетки см. выше). В соответствии с рекомендациями прессование проводят с усилием, равным 15 кН.

Суспензия, которую можно вводить перорально:

Состав:

1000 мг Соединения примера 1, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel (ксантановая камедь, FMC, Pennsylvania, USA) и 99 г воды.

10 мл Суспензии для перорального введения эквивалентны равной 100 мг разовой дозе соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Приготовление:

Rhodigel суспендируют в этаноле и к суспензии прибавляют активный ингредиент. При перемешивании прибавляют воду. Смесь перемешивают в течение примерно 6 ч до завершения набухания Rhodigel.

Раствор, который можно вводить внутривенно:

Состав:

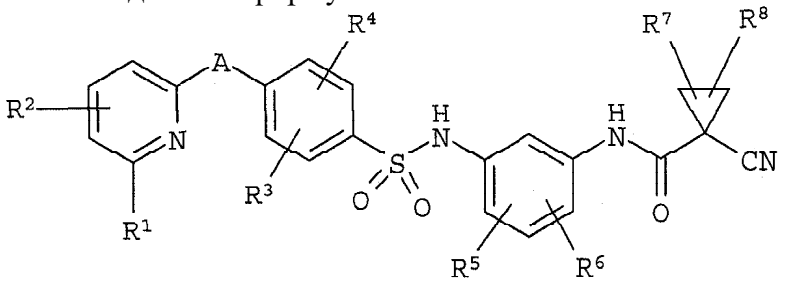
10-500 мг Соединения примера 1, 15 г полиэтиленгликоля 400 и 250 г воды для инъекций.

Приготовление:

Соединение примера 1 при перемешивании вместе с полиэтиленгликолем 400 растворяют в воде. Раствор стерилизуют фильтрованием (диаметр пор 0,22 мкм) и в асептических условиях расфасовывают в термически стерилизованные флаконы для вливания. Последние закрывают пробками для вливания и завальцованными колпачками.

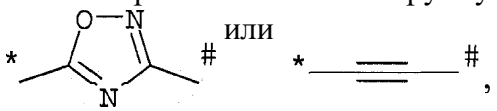
Формула изобретения

1. Соединение формулы



(I),

в которой A обозначает группу формулы



или

,

в которой * указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца, и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2 обозначает водород,

R^3 обозначает водород,

R^4 обозначает водород,

R^5 обозначает водород или галоген,

R^6 обозначает водород или галоген,

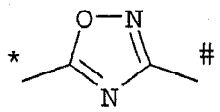
R^7 обозначает водород,

R^8 обозначает водород, или

одна из его солей, его сольват или сольват его соли.

2. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что

A обозначает группу формулы



в которой * указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца, и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2, R^3 и R^4 обозначают водород,

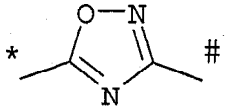
R^5 обозначает водород или галоген,

R^6 обозначает водород или галоген,

R^7 и R^8 обозначают водород,

или одна из его солей, его сольват или сольват его соли.

3. Соединение по п.2, характеризующееся тем, что A обозначает группу формулы



в которой * указывает место связывания с атомом углерода пиридинильного кольца, и

указывает место связывания с атомом углерода фенильного кольца,

R^1 обозначает аминогруппу или метилкарбониламиногруппу,

R^2, R^3 и R^4 обозначают водород,

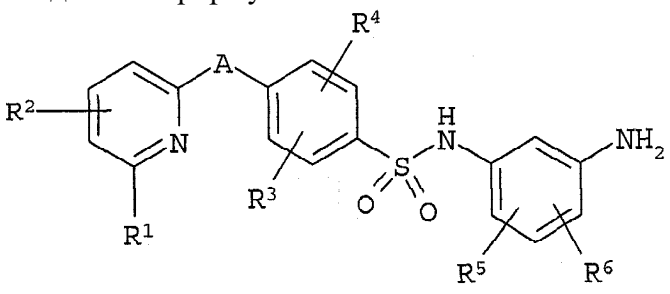
R^5 обозначает водород,

R^6 обозначает водород или галоген,

R^7 и R^8 обозначают водород,

или одна из его солей, его сольват или сольват его соли.

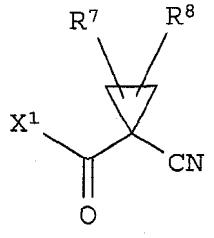
4. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, характеризующийся тем, что соединение формулы



(II),

в которой A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 обладают значениями по п.1,

вводят в реакцию с соединением формулы



(III),

в которой R^7 и R^8 имеют значения, указанные в п.1, и

X^1 обозначает галоген, предпочтительно хлор или бром, или гидроксигруппу.

5. Соединение по любому из пп.1-3, предназначенное для лечения и/или профилактики вирусных инфекций.

6. Лекарственное средство, предназначенное для лечения и/или профилактики вирусных инфекций, включающее соединение по любому из пп.1-3 в комбинации с инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным наполнителем.

7. Применение соединения по любому из пп.1-3 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики вирусных инфекций.

8. Применение по п.7, характеризующееся тем, что вирусные инфекции представляют собой цитомегаловирус человека (ЦМВЧ) или другой представитель группы herpes viridae (вирусы герпеса).

9. Способ борьбы с вирусной инфекцией путем введения противовирусно эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-3, лекарственного средства по п.6 или лекарственного средства, указанного в п.7 или 8.