

[0001] Invenția se referă în general la compuși cu activitate antivirală, mai particular la nucleozide active împotriva infecțiilor virale *Orthomyxoviridae*, precum și compoziții farmaceutice și metode care îi utilizează.

[0002] Virusurile gripale din familia *Orthomyxoviridae* care aparțin genurilor A și B sunt responsabile de epidemiile de gripă sezoniere în fiecare an, care provoacă infecții respiratorii acute contagioase. Copiii, persoanele în vârstă și persoanele cu boli cronice au un risc crescut de a dezvolta complicații severe care conduc la rate de morbiditate și mortalitate ridicate [1]. Printre cele trei genuri gripale, virusurile de tip A sunt cei mai virulenți agenți patogeni umani care provoacă boala cea mai severă, pot fi transmise la alte specii, și dau naștere la pandemii gripale umane. Epidemia de gripă umană recentă a tulpinii A/H1N1 porcine agresive din 2009 a subliniat necesitatea de noi terapii antivirale. În timp ce programele de vaccinare anuale sunt în prezent folosite pentru a proteja populațiile de infecția gripală, aceste programe trebuie să anticipeze tulpinile purtătoare de virus care vor fi predominante în timpul izbucnirilor epidemice de sezon să fie eficiente și nu rezolvă problema pandemiilor de gripa bruște, neașteptate. Din nou, recenta izbucnire de gripă umană a tulpinii A/H1N1 porcine agresive din 2009 este un exemplu de această problemă.

[0003] Mai multe terapii antigripale sunt acum disponibile și altele sunt în curs de dezvoltare [2]. Printre terapiile antigripale disponibile în prezent sunt blocatorii canalelor de ioni M2 amantadina și rimantadina și inhibitorii neuraminidazei oseltamivirul și zanamivirul. Cu toate acestea, rezistența s-a dezvoltat la toate aceste medicamente. Prin urmare, există o nevoie continuă de noi terapii antigripale.

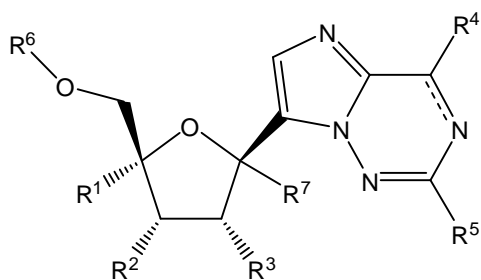
[0004] Agenți antigripali promițători noi cu mecanisme noi de acțiune sunt acum în dezvoltare. Printre acești agenți noi este favipiravir-ul, care țintește replicarea genelor virale prin inhibarea ARN-polimerazei gripale. Cu toate acestea, este încă incert faptul dacă acest medicament candidat experimental va fi disponibil pentru terapie. Prin urmare, există o nevoie continuă de a dezvolta compuși adiționali care inhibă gripa prin acest mecanism de acțiune.

[0005] Anumite ribozide ale nucleobazelor pirolo[1,2-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinil și [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinil au fost dezvăluite în [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11]. Cu toate acestea, acești compuși nu au fost dezvăluiți ca fiind utili pentru tratamentul infecțiilor *Orthomyxoviridae*.

[0006] Ribozidele pirolo[1,2-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinil și [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinil ale nucleobazelor cu activitate antivirală, anti-VHC și anti-RdRp au fost dezvăluite de către Babu [12], [13], Cho și al. [14] și Francom și al. [15]. Butler și al. în brevetul [16], descrie pirolo[1,2-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinil, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinil și [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinil ca nucleozide antivirale în care poziția 1' a zahărului nucleozidic este substituită cu o grupare ciano sau metil. Cu toate acestea, eficacitatea acestor compuși pentru tratamentul infecțiilor *Orthomyxoviridae* nu a fost dezvăluită.

[0007] Prezenta invenție se referă la compuși care inhibă virusii din familia *Orthomyxoviridae*. Invenția cuprinde, de asemenea, compuși cu formula I care inhibă polimerazele acizilor nucleici virali, în special ARN polimeraza *Orthomyxoviridae* ARN-dependentă (RdRp), mai degrabă decât polimerazele acizilor nucleici celulari. Compușii cu Formula I sunt utili în tratamentul infecțiilor *Orthomyxoviridae* la oameni și alte animale.

[0008] Primul exemplu de realizare a invenției se referă la un compus cu Formula I:



Formula I

sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia;

în care:

fiecare dintre  $R^1$  și  $R^7$  este independent H, halogen,  $OR^a$ , haloalchil ( $C_1-C_8$ ),  $CN$ ,  $N_3$ , alchil ( $C_1-C_8$ ), alchil substituit ( $C_1-C_8$ ), alchenil ( $C_2-C_8$ ), alchenil substituit ( $C_2-C_8$ ), alchinil ( $C_2-C_8$ ) sau alchinil substituit ( $C_2-C_8$ ),

în care substituentul este selectat din grupul constând din  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , unde fiecare  $X$  este independent un halogen: F, Cl, Br sau I; și fiecare  $R^b$  este independent H, alchil, aril, arilalchil, un heterociclu sau o grupare protectoare sau fragment de promedicament;

$R^2$  este  $OR^a$ ;

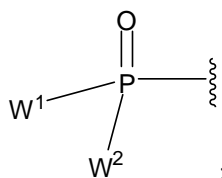
$R^3$  este halogen sau  $N_3$ ;

fiecare  $R^a$  este independent H, aril, arilalchil sau alchil ( $C_1-C_8$ );

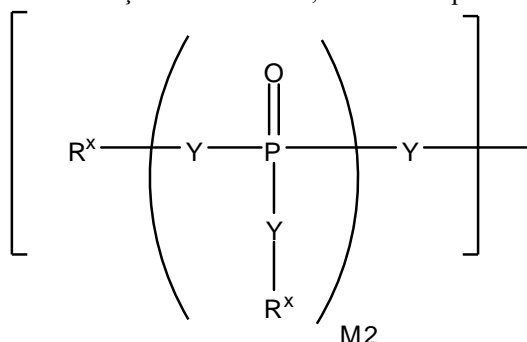
fiecare dintre  $R^4$  și  $R^5$  este independent H,  $=O$ ,  $OR^a$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $S(O)_nR^a$ , halogen sau haloalchil ( $C_1-C_8$ );

$n$  este 0, 1 sau 2; și

$R^6$  este H, aril, arilalchil, sau



în care  $W^1$  și  $W^2$  sunt fiecare, în mod independent,  $OR^a$  sau un grup cu Formula Ia:



Formula Ia

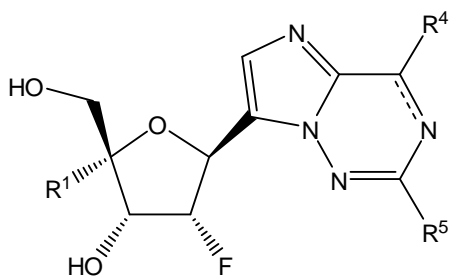
în care:

fiecare Y este independent o legătură sau O;

M2 este 0, 1 sau 2;

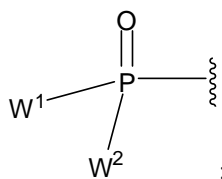
fiecare  $R^x$  este H, halogen sau OH.

[0009] Într-un exemplu de realizare preferat, compusul cu Formula I este reprezentat prin Formula II:

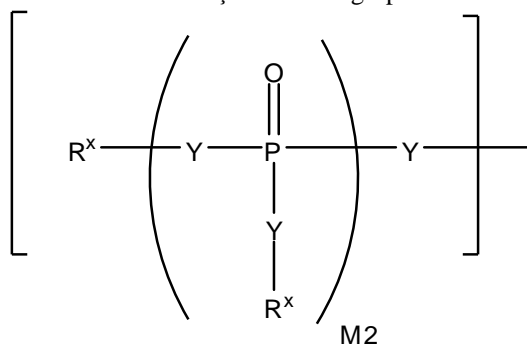


Formula II

sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia. În alte exemple de realizare preferate,  $R^1$  este H,  $R^2$  este OH sau O-benzil și/sau  $R^3$  este F sau  $N_3$  și, mai preferabil,  $R^3$  este F. Într-un exemplu concret de realizare a prezentei invenții,  $R^4$  este  $NH_2$  și  $R^5$  este H, F, Cl, Br,  $N_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $NH_2$ , SMe sau  $SO_2Me$  și, într-un alt exemplu de realizare,  $R^5$  este  $NH_2$  și  $R^4$  este =O, OH, OMe, Cl, Br, I,  $NH_2$ , NHMe, NHcPr sau SMe. În încă alte exemple de realizare preferate suplimentare,  $R^4$  și  $R^5$  sunt ambii  $NH_2$  sau SMe,  $R^5$  este H sau  $R^4$  este =O. În alte exemple de realizare preferate,  $R^6$  este H, benzil sau



În care  $W^2$  este OH și  $W^1$  este o grupare cu Formula Ia:



Formula Ia

în care fiecare Y este O; M2 este 2; și fiecare  $R^x$  este H. Într-un alt exemplu de realizare,  $R^7$  este H sau OH.

[0010] Al doilea exemplu de realizare a invenției se referă la o compoziție farmaceutică care conține o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu Formula I, II sau III, astfel cum este definit în primul exemplu de realizare a

invenției, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic. Într-un anumit exemplu de realizare a acesteia, compoziția farmaceutică mai conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar.

[0011] Al treilea exemplu de realizare a invenției se referă la o metodă pentru tratarea unei infecții *Orthomyxoviridae* la un mamifer care necesită aceasta, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, II sau III sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, astfel cum este definit în primul exemplu de realizare a invenției. În unele exemple de realizare, infecția *Orthomyxoviridae* care se tratează este o infecție cu virusul gripal A, o infecție cu virusul gripal B sau o infecție cu virusul gripal C. Într-o altă variantă de realizare, metoda cuprinde tratarea unei infecții *Orthomyxoviridae* la un mamifer care necesită aceasta prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-o compoziție farmaceutică care conține o cantitate eficientă de un compus cu Formula I, II sau III sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia în combinație cu un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

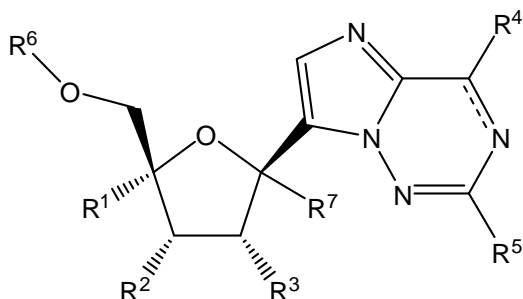
[0012] Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la o metodă de inhibare a unei ARN polimeraze ARN-dependente *Orthomyxoviridae*. Într-o altă variantă de realizare, această metodă cuprinde contactarea unei celule infectate cu virusul *Orthomyxoviridae* cu o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I, II sau III sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, sau un ester al acestuia.

[0013] Într-un alt aspect al acestei exemple de realizare, prezenta invenție prevede o metodă de tratare a unei infecții cu virusul *Orthomyxoviridae* și, într-un anumit exemplu de realizare, mai cuprinde dministrarea unei cantități eficiente terapeutic de cel puțin un agent terapeutic suplimentar sau o compoziție a acestuia selectată din grupul constând dintr-un corticosteroid, un modulator de transducție a semnalului antiinflamator, un bronhodilatator agonist  $\beta$ 2-adrenergic, un anticolinergic, un agent mucolitic, o soluție hipertonică, un agent care inhibă migrarea celulelor pro-inflamatorii la locul infecției și amestecuri ale acestora. În anumite exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un inhibitor al hemaglutininei virale, un inhibitor al neuraminidazei virale, un inhibitor al canalului ionic M2, un inhibitor al ARN polimerazei ARN-dependente *Orthomyxoviridae* sau o sialidază. Într-o altă variantă de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constând din ribavirină, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadină, rimantadină, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibitor al proteazei alfa-1 și DAS181.

[0014] Într-un alt exemplu de realizare a invenției, compusul cu Formula I, II sau III și/sau cel puțin un agent terapeutic suplimentar este administrat prin inhalare.

#### DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

[0015] Primul exemplu de realizare a prezentei invenții se referă la un compus cu Formula I:



Formula I

sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau un ester al acestuia;

în care:

fiecare dintre  $R^1$  și  $R^7$  este independent H, halogen,  $OR^a$ , haloalchil ( $C_1-C_8$ ), CN,  $N_3$ , alchil ( $C_1-C_8$ ), alchil substituit ( $C_1-C^8$ ), alchenil ( $C_2-C_8$ ), alchenil substituit ( $C_2-C_8$ ), alchinil ( $C_2-C_8$ ) sau alchinil substituit ( $C_2-C_8$ ),

în care substituentul este selectat din grupul constând din  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , unde fiecare X este independent un halogen: F, Cl, Br sau I; și fiecare  $R^b$  este independent H, alchil, aril, arilalchil, un heterociclu sau o grupare protectoare sau fragment de promedicament;

$R^2$  este  $OR^a$ ;

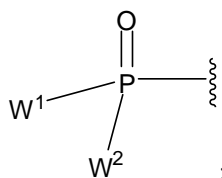
$R^3$  este halogen sau  $N_3$ ;

fiecare  $R^a$  este independent H, aril, arilalchil sau alchil ( $C_1-C_8$ );

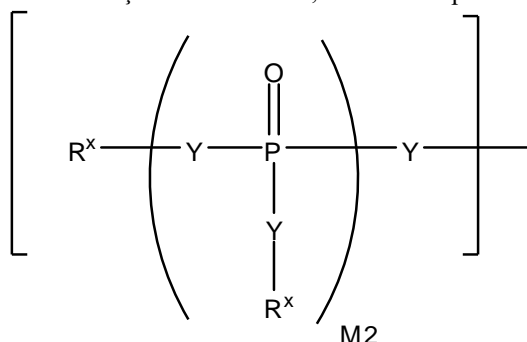
fiecare dintre  $R^4$  și  $R^5$  este independent H,  $=O$ ,  $OR^a$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $N_3$ , CN,  $S(O)_nR^a$ , halogen sau haloalchil ( $C_1-C_8$ );

fiecare n este 0, 1 sau 2; și

$R^6$  este H, aril, arilalchil, sau



în care  $W^1$  și  $W^2$  sunt fiecare, în mod independent,  $OR^a$  sau o grupare cu Formula Ia:



Formula Ia

în care:

fiecare Y este independent o legătură sau O;

M2 este 0, 1 sau 2; și

fiecare  $R^x$  este H, halogen sau OH. În ceea ce privește Formula Ia, atunci când Y este O,  $R^x$  nu este halogen.

[0016] Dacă nu se prevede altfel, termenii și expresiile folosite astfel cum sunt utilizate aici sunt menite să aibă următoarele semnificații.

[0017] Atunci când denumiri comerciale sunt utilizate aici, solicitanții intenționează să includă în mod independent produsul cu denumirea comercială și ingredientul(tele) farmaceutic activ(e) ale produsului cu denumirea comercială.

[0018] „Alchil” este hidrocarbură care conține atomi de carbon normali, secundari, terțiari sau ciclici. De exemplu, o grupare alchil poate avea 1 până la 20 atomi de carbon (de exemplu, alchil  $C_1$ - $C_{20}$ ), 1 până la 8 atomi de carbon (de exemplu, alchil  $C_1$ - $C_8$ ) sau 1 până la 6 atomi de carbon (de exemplu, alchil  $C_1$ - $C_6$ ). Exemplele de grupări alchil adecvate includ, dar nu sunt limitate la, metil (Me,  $-CH_3$ ), etil (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propil ( $n$ -Pr,  $n$ -propil,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propil ( $i$ -Pr,  $i$ -propil,  $-CH(CH_3)_2$ ), ciclopropil (c-propil, cPr), 1-butil ( $n$ -Bu,  $n$ -butil,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propil ( $i$ -Bu,  $i$ -butil,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butil ( $s$ -Bu,  $s$ -butil,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propil ( $t$ -Bu,  $t$ -butil,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentil ( $n$ -pentil,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentil ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentil ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butil ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butil ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butil ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butil ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexil ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexil ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexil ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentil ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentil ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentil ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentil ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentil ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butil ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butil ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ) și octil ( $-(CH_2)_7CH_3$ ).

[0019] "Alchenil" este o hidrocarbură care conține atomi de carbon normali, secundari, terțiari sau ciclici cu cel puțin un centru de nesaturare, adică, legătură dublă carbon-carbon,  $sp^2$ . De exemplu, o grupare alchenil poate avea 2 până la 20 atomi de carbon (de exemplu, alchenil  $C_2$ - $C_{20}$ ), 2 până la 8 atomi de carbon (de exemplu, alchenil  $C_2$ - $C_8$ ) sau 2 până la 6 atomi de carbon (de exemplu, alchenil  $C_2$ - $C_6$ ). Exemplele de grupări alchenil adecvate includ, dar nu sunt limitate la, etilenă sau vinil ( $-CH=CH_2$ ), alil ( $-CH_2CH=CH_2$ ), ciclopentenil ( $-C_5H_7$ ) și 5-hexenil ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ).

[0020] "Alchinil" este o hidrocarbură care conține atomi de carbon normali, secundari, terțiari sau ciclici cu cel puțin un centru de nesaturare, adică o legătură dublă carbon-carbon, legătură triplă  $sp$ . De exemplu, o grupare alchinil poate avea 2 până la 20 atomi de carbon (de exemplu, alchinil  $C_2$ - $C_{20}$ ), 2 până la 8 atomi de carbon (de exemplu, alchinil  $C_2$ - $C_8$ ) sau 2 până la 6 atomi de carbon (de exemplu, alchinil  $C_2$ - $C_6$ ). Exemplele de grupări alchinil adecvate includ, dar nu sunt limitate la, acetilenic ( $-C\equiv CH$ ), propargil ( $-CH_2C\equiv CH$ ), și altele asemenea.

[0021] „Aril” înseamnă un radical de hidrocarbură aromatic derivat prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la un singur atom de carbon al unui sistem inelar aromatic. De exemplu, o grupare aril poate avea 6 până la 20 atomi de carbon, 6 până la 14 atomi de carbon sau de 6 până la 10 atomi de carbon. Grupările aril tipice includ, dar nu sunt limitate la, radicali derivați din benzen (de exemplu, fenil), benzen substituit, naftalină, antracen, bifenil, și alții asemenea.

[0022] „Arilalchil” se referă la un radical alchil aciclic în care unul dintre atomii de hidrogen legați la un atom de carbon, de obicei, un atom de carbon terminal sau  $sp^3$ , este înlocuit cu un radical aril. Grupările arilalchil tipice includ, dar nu sunt limitate la, benzil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobenzil, 2-naftofeniletan-1-il și altele asemenea. Gruparea arilalchil poate cuprinde 7 până la 20 atomi de carbon, de exemplu, fragmentul alchil este de 1 până la 6 atomi de carbon și fragmentul aril este de 6 până la 14 atomi de carbon.

[0023] „Carbociclu” sau „carbociclii” se referă la un ciclu aromatic, saturat (adică, cicloalchil) sau parțial nesaturat (de exemplu, cicloachenil, cicloalcadienil, etc.) având 3 până la 7 atomi de carbon ca un monociclu, 7 până la 12 atomi de carbon ca un biciclu și până la aproximativ 20 atomi de carbon ca un policiclu. Carbociclurile monociclice au 3 până la 7 atomi în ciclu, încă mai tipic 5 sau 6 atomi în ciclu. Carbociclurile biciclice au 7 până la 12 atomi în ciclu, de exemplu, aranjați ca un sistem biciclo [4,5], [5,5], [5,6] sau [6,6] sau 9 sau 10 atomi în ciclu aranjați ca un sistem biciclo [5,6] sau [6,6] sau inele spiro-fuzate. Exemplele nelimitative de carbocicluri monociclice includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil și fenil. Exemplele nelimitative de carbocicluri biciclo includ naftil, tetrahidronaftalenă și decalină.

[0024] „Haloalchil” este o grupare alchil, astfel cum este definită mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen ai grupării alchil este înlocuit cu un atom de halogen. Partea alchil a unei grupări haloalchil poate avea 1 până la 20 atomi de carbon (de exemplu, haloalchil  $C_1-C_{20}$ ), 1 până la 12 atomi de carbon (de exemplu, haloalchil  $C_1-C_{12}$ ) sau 1 până la 6 atomi de carbon (de exemplu, alchil  $C_1-C_6$ ). Exemplele de grupări haloalchil adecvate includ, dar nu sunt limitate la,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ , și altele asemenea.

[0025] „Heterociclu” sau „heterociclii” astfel cum este utilizat aici include prin exemplu și nu limitare aceste heterocicluri descrise în [17] [18] și [19]. Într-un exemplu de realizare specifică a invenției „heterociclu” include un „carbociclu”, astfel cum este definit aici, în care unul sau mai mulți atomi de carbon (de exemplu, 1, 2, 3, sau 4) au fost înlocuiți cu un heteroatom (de exemplu, O, N, sau S). Termenii „heterociclu” sau „heterociclii” includ inele saturate, inele parțial nesaturate și inele aromatice (de exemplu, inele heteroaromatice).

[0026] Termenul „substituit” cu referire la alchil, alchenil, aril, etc., de exemplu, „alchil substituit”, „alchenil substituit”, „aril substituit”, respectiv, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt fiecare independent înlocuiți cu un substituent non-hidrogen. Substituenții tipici includ, dar nu sunt limitați la,  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , unde fiecare X este independent un halogen: F, Cl, Br sau I; și fiecare  $R^b$  este independent H, alchil, aril, arilalchil, un heterociclu sau o grupare protectoare sau fragment promedicament.

[0027] Termenul „promedicament” astfel cum este utilizat aici se referă la orice compus care atunci când este administrat la un sistem biologic generează substanța medicamentoasă, adică ingredientul activ, ca urmare a reacției(ilor) chimice spontane, reacției(ilor) chimice catalizate enzimic, fotolizei și/sau reacției(ilor) chimice metabolice. Un promedicament este astfel o formă analogică sau latentă modificată covalent al unui compus activ terapeutic.

[0028] „Grupare protectoare” se referă la un fragment dintr-un compus care maschează sau modifică proprietățile unei grupări funcționale sau proprietățile compusului în ansamblu. Substructura chimică a unei grupări protectoare variază foarte mult. O funcție a unei grupări protectoare este de a servi ca un intermediar în sinteza substanței medicamentoase parentale. Grupările protectoare chimice și strategiile de protecție/deprotecție sunt bine cunoscute în domeniu. Vezi [20]. Grupările protectoare sunt adesea utilizate pentru a masca reactivitatea anumitor grupări funcționale, pentru a ajuta la eficiența reacțiilor chimice dorite, de exemplu, efectuarea și ruperea legăturilor chimice într-un mod ordonat și planificat. Protecția grupărilor funcționale ale unui compus modifică alte proprietăți fizice în afară de reactivitatea grupării funcționale protejate, cum ar fi polaritatea, lipofilicitatea (hidrofobicitatea) și alte proprietăți care pot fi măsurate prin instrumente analitice comune. Intermediarii protejați chimic pot fi ei înșiși biologici activi sau inactivi.

[0029] Compuși protejați pot de asemenea prezenta proprietăți alterate, iar în unele cazuri, optimizate *in vitro* și *in vivo*, cum ar fi trecerea prin membrane celulare și rezistență la degradarea sau sechestrarea enzimatică. În acest rol, compușii protejați cu efecte terapeutice destinate pot fi menționați ca promedicamente. O altă funcție a unei grupări protectoare este de a converti medicamentul parental într-un promedicament, prin care medicamentul parental este eliberat la conversia promedicamentului *in vivo*. Deoarece promedicamentele active pot fi absorbite mai eficient decât medicamentul parental, promedicamentele pot poseda o potență mai mare *in vivo* decât medicamentul parental. Grupările protectoare sunt îndepărtate fie *in vitro*, în cazul intermediarilor chimici, sau *in vivo*, în cazul promedicamentelor. Cu intermediari chimici, nu este deosebit de important ca produsele rezultate după deprotecție, de exemplu, alcoolii, să fie acceptabile fiziologic, cu toate că, în general, este mult mai dezirabil ca produsele să fie farmacologic inofensive.

[0030] „Fragment de promedicament” înseamnă o grupare funcțională labilă care se separă din compusul inhibitor activ în timpul metabolismului, în mod sistemic, în interiorul unei celule, prin hidroliză, clivaj enzimatic sau prin alt procedeu [21]. Enzimele care sunt capabile de un mecanism de activare enzimatică cu compușii promedicamente fosfonați ai invenției includ, dar nu sunt limitate la, amidaze, esteraze, enzime microbiene, fosfolipaze, colinesteraze și fosfaze. Fragmentele de promedicament pot servi pentru a îmbunătăți solubilitatea, absorbția și lipofilicitatea pentru a optimiza livrarea medicamentului, biodisponibilitatea și eficacitatea. Un fragment de promedicament poate include un metabolit activ sau medicamentul în sine.

[0031] Exemplele de fragmente de promedicament includ esteri aciloximetilici hidrolitic sensibili sau labili  $-CH_2OC(=O)R^{30}$  și carbonați aciloximetilici  $-CH_2OC(=O)OR^{30}$  în care  $R^{30}$  este alchil  $C_1-C_6$ , alchil substituit  $C_1-C_6$ , aril  $C_6-C_{20}$  sau aril substituit  $C_6-C_{20}$ . Esterul aciloxialchilic a fost utilizat ca o strategie promedicament pentru acizii

carboxilici și apoi aplicată la fosfați și fosfonați [22] de asemenea, brevetele [23], [24], [25], [26] . În anumiți compuși ai invenției, un fragment de promedicament este parte a unui grup de fosfat. Esterul aciloxialchilic poate fi utilizat pentru a livra acizii fosforici prin membranele celulare și pentru a crește biodisponibilitatea orală. O variantă apropiată a esterului aciloxialchilic, esterul alcoxicarboniloxialchilic (carbonat), poate crește, de asemenea, biodisponibilitatea orală ca un fragment de promedicament în compușii din combinațiile invenției. Un exemplu de ester aciloximetilic este pivaloioximetoxi, (POM)  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ . Un exemplu de fragment de promedicament de aciloximetilcarbonat este pivaloioximetilcarbonatul (POC)  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ .

[0032] Gruparea fosfat poate fi un fragment de promedicament fosfatic. Fragmentul de promedicament poate fi sensibil la hidroliză, cum ar fi, dar fără a se limita la acelea care cuprind un pivaloioximetilcarbonat (POC) sau grupare POM. Alternativ, fragmentul de promedicament poate fi sensibil la clivaj potențat enzimatic, cum ar fi o grupare ester lactat sau fosfonamidat-ester.

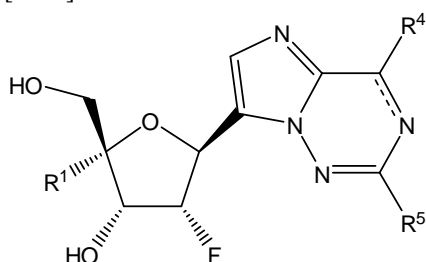
[0033] Un specialist în domeniu va recunoaște că substituenții și alte fragmente ale compușilor cu Formula I trebuie să fie selectate pentru a oferi un compus care este suficient de stabil pentru a furniza un compus util farmaceutic care poate fi formulat într-o compoziție farmaceutică stabilă acceptabilă . Compușii cu Formula I care au o astfel de stabilitate sunt contemplați ca intrând în domeniul de aplicare a prezentei invenții.

[0034] Trebuie de remarcat faptul că toți enantiomerii, diastereomerii și amestecurile racemice, tautomerii, polimorfii, pseudopolimorfii compușilor din seria cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic (precum și complexii, co-cristalele, etc), solvații sau esterii acestora sunt îmbrățișați de prezenta invenție. Toate amestecurile de astfel de enantiomeri și diastereomeri sunt în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

[0035] Un compus cu Formula I și sărurile sale acceptabile farmaceutic, solvații sau esterii pot exista ca forme polimorfe diferite sau pseudopolimorfi. Astfel cum este utilizat aici, polimorfism cristalin înseamnă capacitatea unui compus cristalin de a exista în diferite structuri cristaline. Polimorfismul cristalin poate rezulta din diferențele din cristalul de împachetare (polimorfism de împachetare) sau diferențele din împachetare între diferiți conformeri ai aceleiași molecule (polimorfism conformational). Astfel cum este utilizat aici, pseudopolimorfism cristalin înseamnă capacitatea unui hidrat sau solvat a unui compus de a exista în diferite structuri cristaline. Pseudopolimorfii invenției pot exista datorită diferențelor de cristal de împachetare (pseudopolymorphism de împachetare) sau datorită diferențelor de împachetare între diferiți conformeri ai aceleiași molecule (pseudopolymorphism conformational). Invenția de față cuprinde toți polimorfii și pseudopolimorfii compușilor cu Formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic.

[0036] Un compus cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic, solvații sau esterii acestuia pot exista, de asemenea, ca un solid amorf. Astfel cum este utilizat aici, un solid amorf este un solid, în care nu există o ordine la mare distanță a pozițiilor atomilor în solid. Această definiție se aplică, de asemenea, atunci când dimensiunea cristalului este de doi nanometri sau mai puțin. Aditivi, inclusiv solvenți, pot fi utilizați pentru a crea formele amorfe ale prezentei invenții. Invenția de față cuprinde toate formele amorfe ale compușilor cu Formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic.

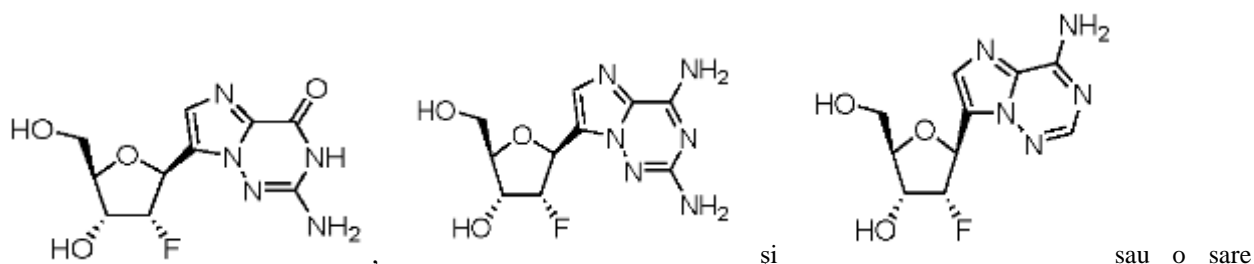
[0037] Într-o anumită variantă de realizare a invenției, compusul cu Formula I este reprezentat prin Formula II:



Formula II

sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau un ester al acestuia;

în care variabilele sunt astfel cum sunt definite pentru Formula I. De preferință, R<sup>1</sup> în Formula II este H, R<sup>4</sup> este NH<sub>2</sub> sau =O și/sau R<sup>5</sup> este NH<sub>2</sub> sau H. Mai preferabil, compusul este selectat din grupul constând din



acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia.

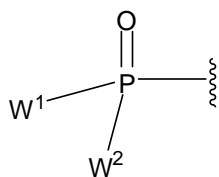
[0038] Într-un exemplu de realizare preferată a compușilor cu Formula I, R<sup>1</sup> este H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, C=CH, CN, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> sau CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> și, mai preferabil, R<sup>1</sup> este H.

[0039] Într-un alt exemplu de realizare a invenției, R<sup>2</sup> este OH sau O-benzil, și, mai preferabil este OH.

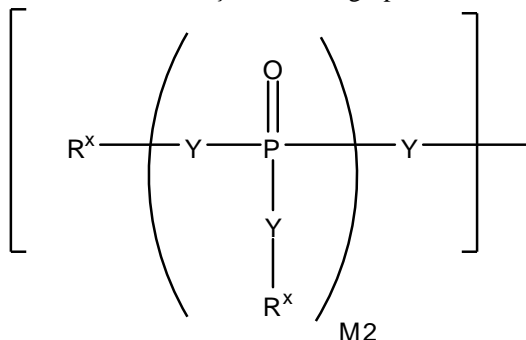
[0040] Într-un alt exemplu de realizare a invenției, R<sup>3</sup> este F sau N<sub>3</sub> și, mai preferabil, R<sup>3</sup> este F.

[0041] Într-un alt exemplu de realizare preferat,  $R^4$  și  $R^5$  sunt selectați dintre H,  $NH_2$ , =O, NHMe, NHcPr, OH, OMe, Cl, Br, I, SMe, F,  $N_3$ , CN,  $CF_3$  și  $SO_2Me$ , și mai preferabil  $R^4$  este =O sau  $NH_2$  și/sau  $R^5$  este H sau  $NH_2$ .

[0042] Într-un alt exemplu de realizare,  $R^6$  este H, benzil sau



în care  $W^2$  este OH și  $W^1$  este o grupare cu Formula Ia:



Formula Ia

în care:

Y este O;

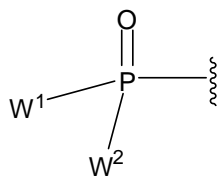
M2 este 2; și

fiecare  $R^x$  este H și, mai preferabil,  $R^6$  este H.

[0043] Într-un alt exemplu de realizare a invenției,  $R^7$  este H sau OH și, mai preferabil,  $R^7$  este H.

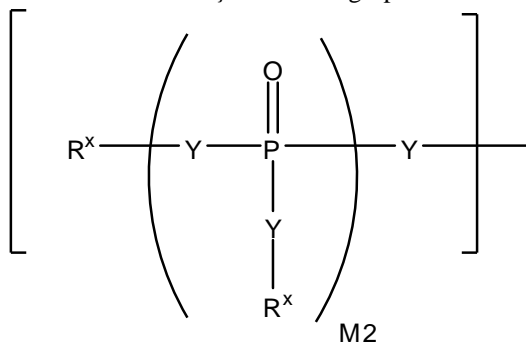
[0044] În alte exemple de realizare preferate ale invenției,  $R^1$  este H,  $R^2$  este OH și  $R^3$  este F. Într-un alt exemplu de realizare preferat,  $R^1$  este H,  $R^2$  este OH,  $R^3$  este F,  $R^4$  și  $R^5$  sunt  $NH_2$ , H sau =O și  $R^6$  și  $R^7$  sunt hidrogen.

[0045] Într-un alt exemplu de realizare preferat,  $R^1$  este H,  $R^2$  este O-benzil sau OH,  $R^3$  este F,  $R^4$  este SMe,  $NH_2$



sau =O,  $R^5$  este SMe,  $SO_2Me$ , H sau  $NH_2$ ,  $R^6$  este benzil sau

în care  $W^2$  este OH și  $W^1$  este o grupare cu Formula Ia:



Formula Ia

în care:

Y este O;

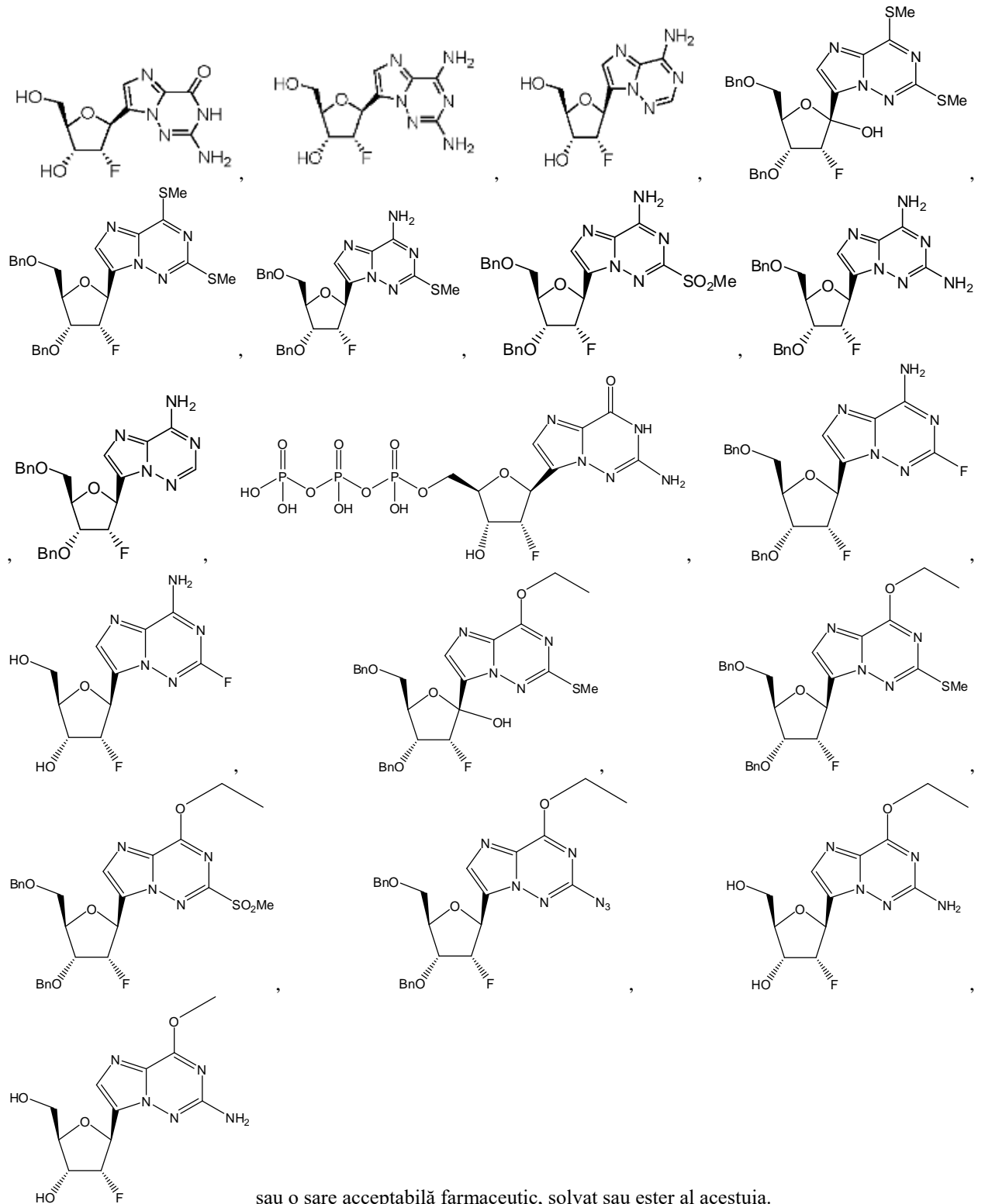
M2 este 2; și

fiecare  $R^x$  este H, iar  $R^7$  este H sau OH.

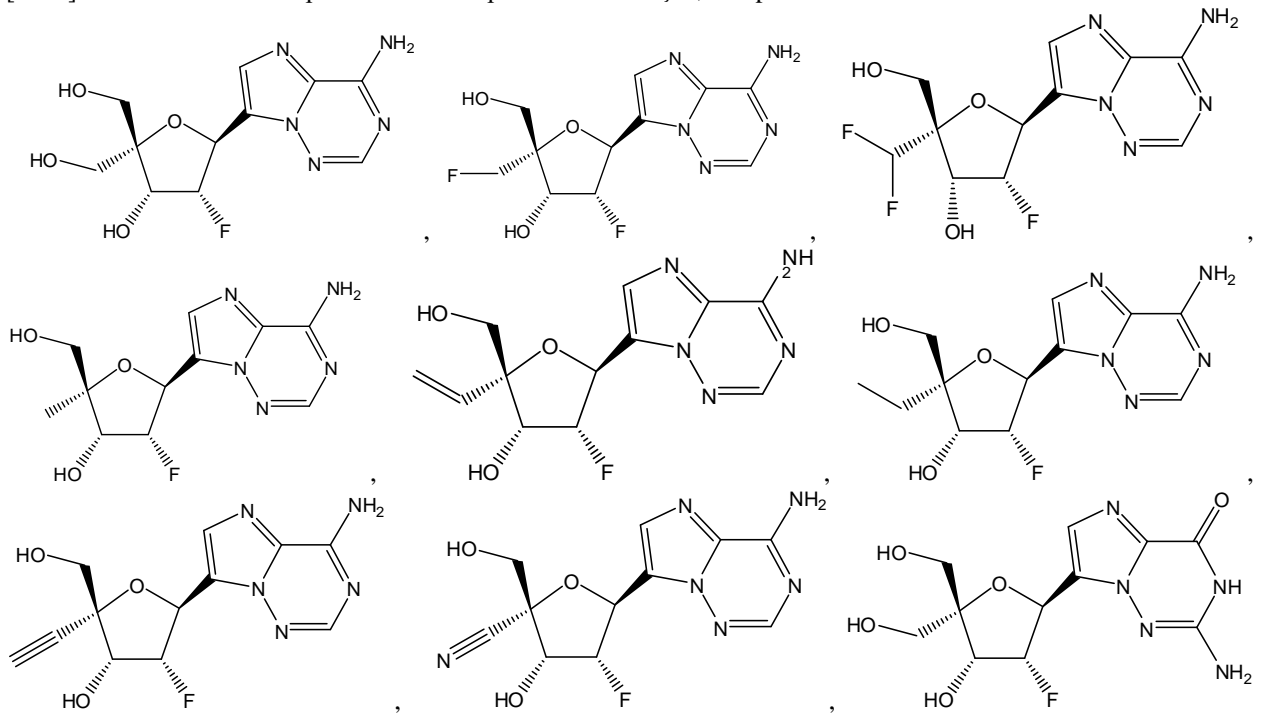
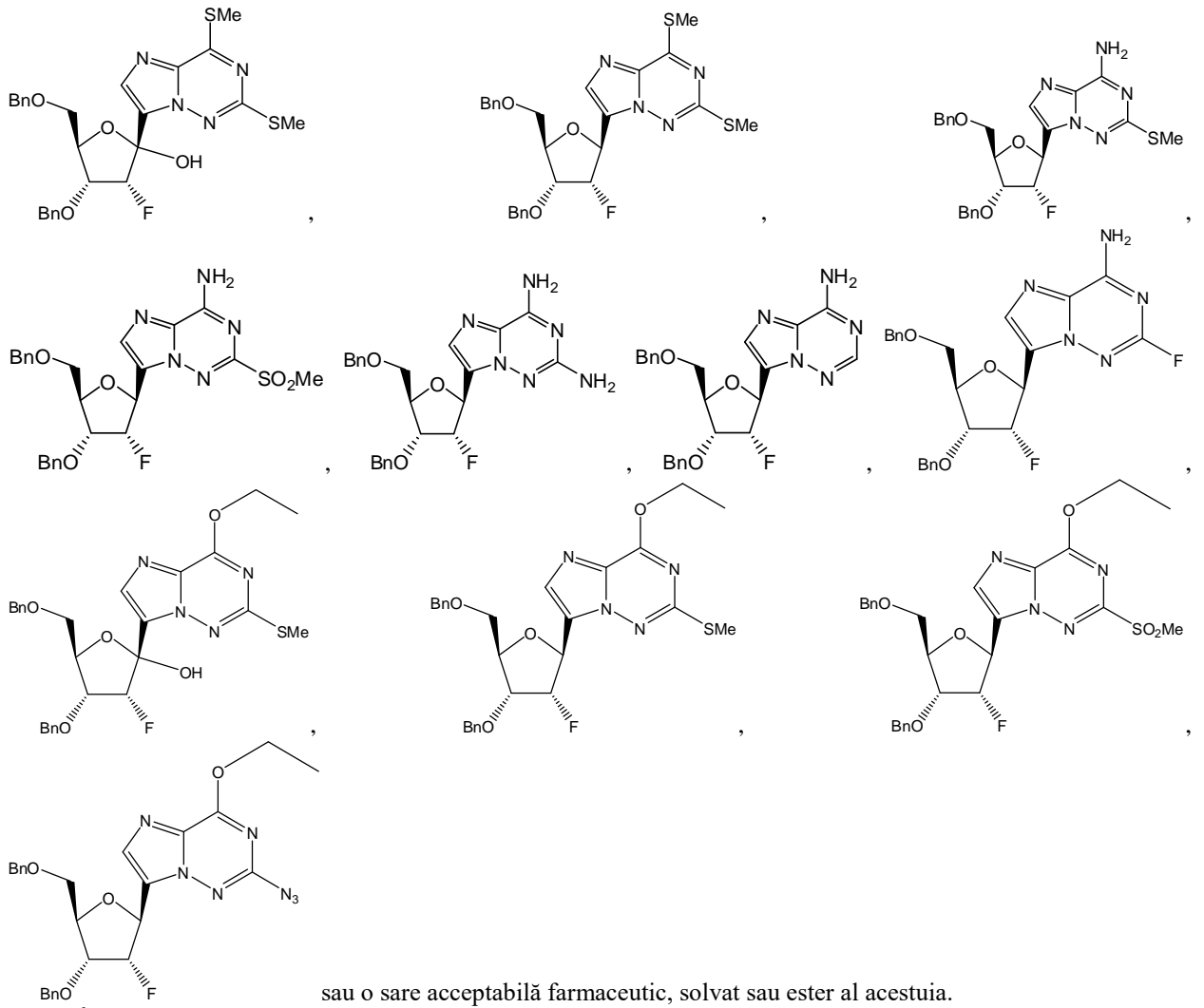
[0046] În alte anumite exemple de realizare a invenției,  $R^4$  este  $NH_2$  și  $R^5$  este H, F, Cl, Br,  $N_3$ , CN,  $CF_3$ ,  $NH_2$ , SMe sau  $SO_2Me$ , sau  $R^5$  este  $NH_2$  și  $R^4$  este =O, OH, OMe, Cl, Br, I,  $NH_2$ , NHMe, NHcPr sau SMe. În exemple de realizare preferate ale acesteia,  $R^4$  și  $R^5$  ambii sunt  $NH_2$  sau SMe,  $R^5$  este H, sau  $R^4$  este =O.

[0047] Într-un alt exemplu de realizare a invenției,  $R^1$  este H,  $R^2$  este O-benzil,  $R^3$  este F,  $R^4$  este SMe,  $NH_2$ , OMe sau  $OCH_2CH_3$ ,  $R^5$  este H, SMe,  $SO_2Me$ ,  $NH_2$ ,  $N_3$  sau F,  $R^6$  este benzil, iar  $R^7$  este H sau OH.

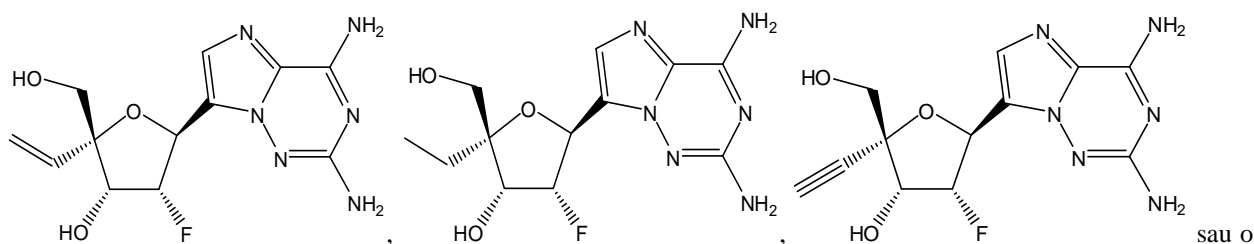
[0048] Într-un exemplu de realizare preferat al invenției, compusul cu Formula I este:





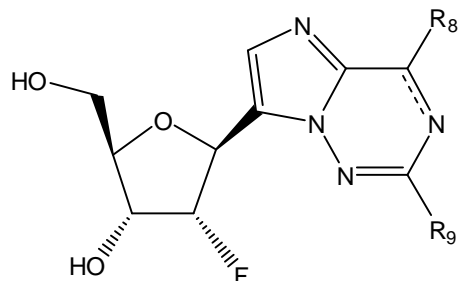






sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia.

[0051] Într-un anumit exemplu de realizare a invenției, prezenta invenție se referă la compuși cu Formula III:



Formula III

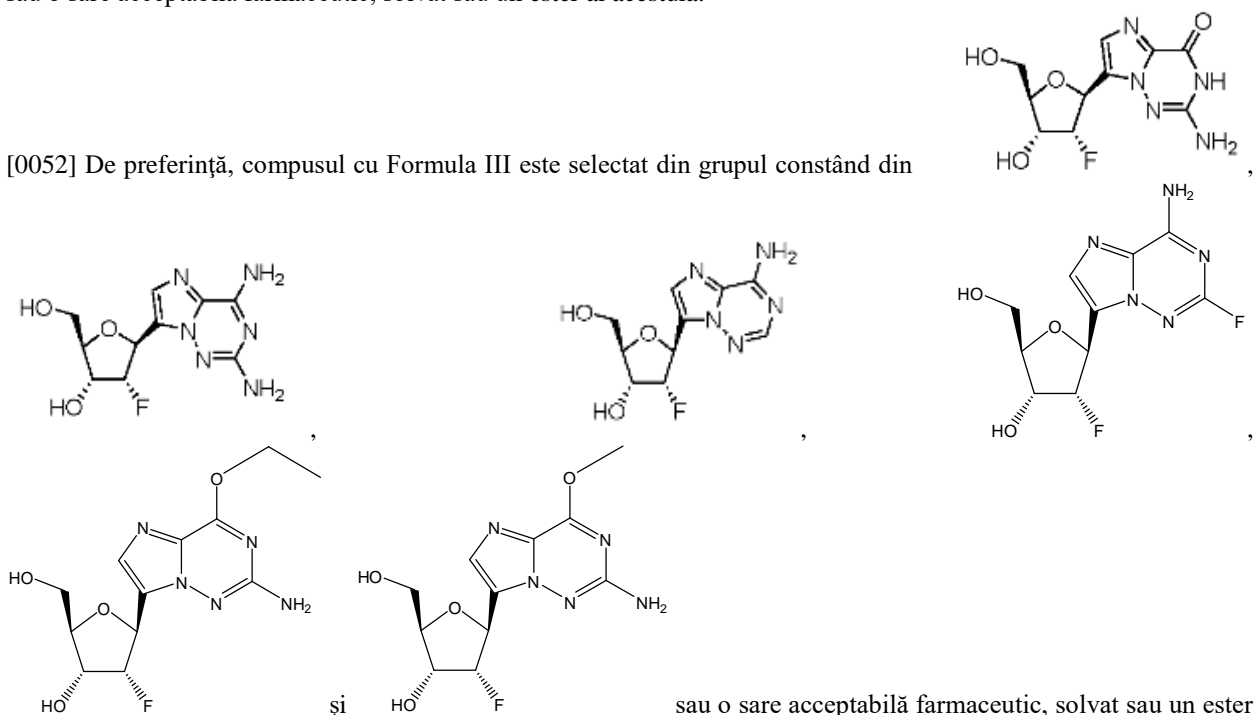
în care

$R^8$  este  $NH_2$ , OMe,  $OCH_2CH_3$  sau  $=O$  și

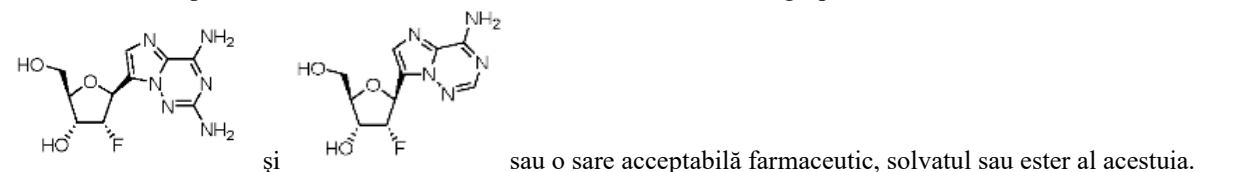
$R^9$  este  $NH_2$ , H sau F,

sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau un ester al acestuia.

[0052] De preferință, compusul cu Formula III este selectat din grupul constând din



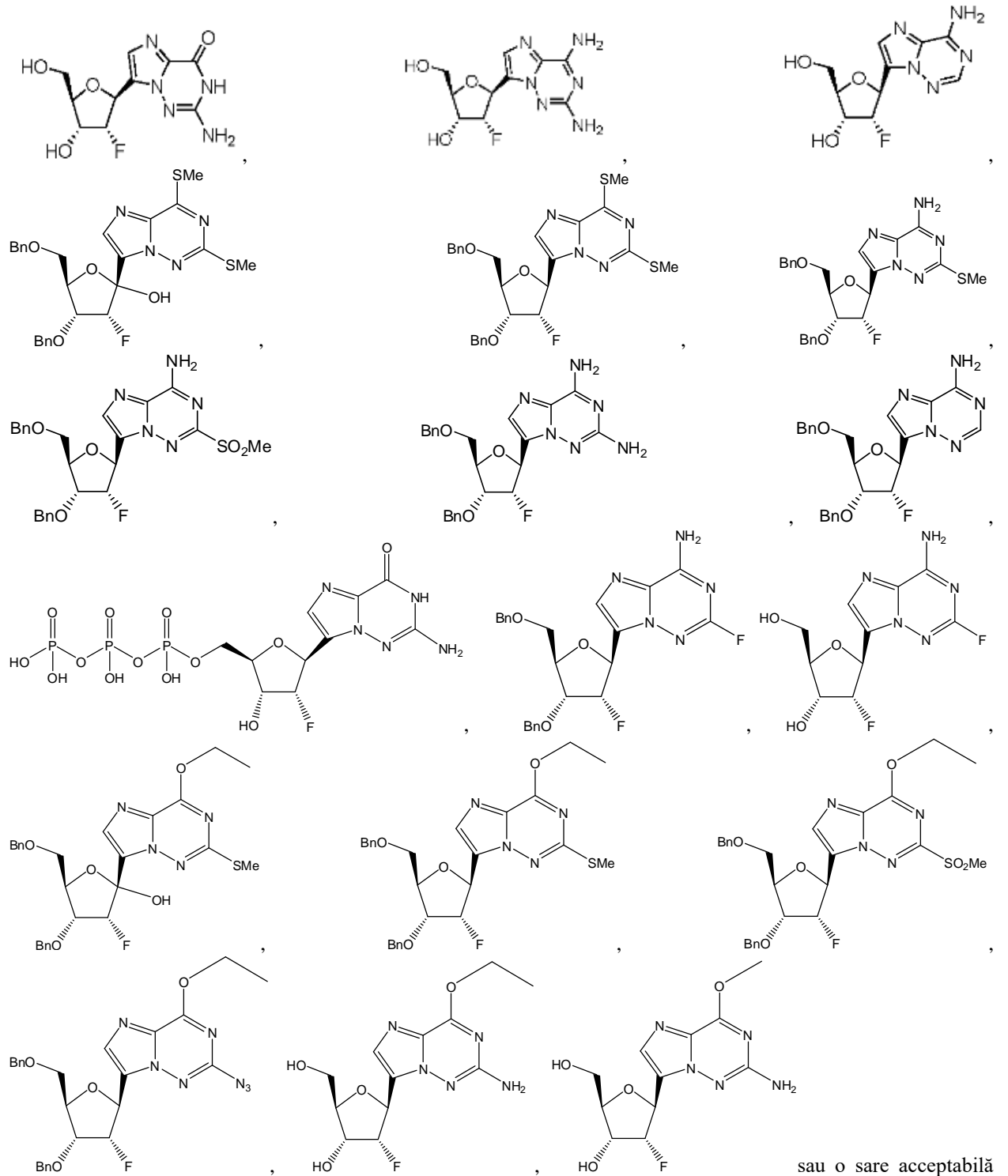
al acestuia. Mai preferabil, compusul cu Formula III este selectat din grupul constând din

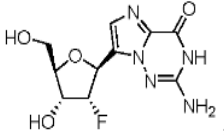
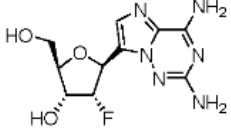


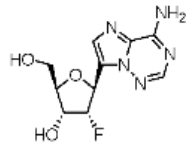
[0053] Al doilea exemplu de realizare a invenției se referă la o compoziție farmaceutică care conține o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus cu Formula I, astfel cum este definit mai sus cu referire la primul exemplu de realizare a invenției, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic. Într-un exemplu concret de realizare a acesteia, compusul cu Formula I este reprezentat prin Formula II sau Formula III, astfel cum este definit mai sus cu referire la primul exemplu de realizare a invenției. Termenii din cel de-al doilea exemplu de realizare a invenției

sunt definiți ca mai sus cu referire la primul exemplu de realizare a invenției. Exemplele de realizare preferate ale  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^7$  în al doilea exemplu de realizare a invenției sunt aceleași ca pentru primul exemplu de realizare a invenției.

[0054] Într-un exemplu preferat de realizare al celui de-al doilea exemplu de realizare a invenției, compusul cu Formula I este:

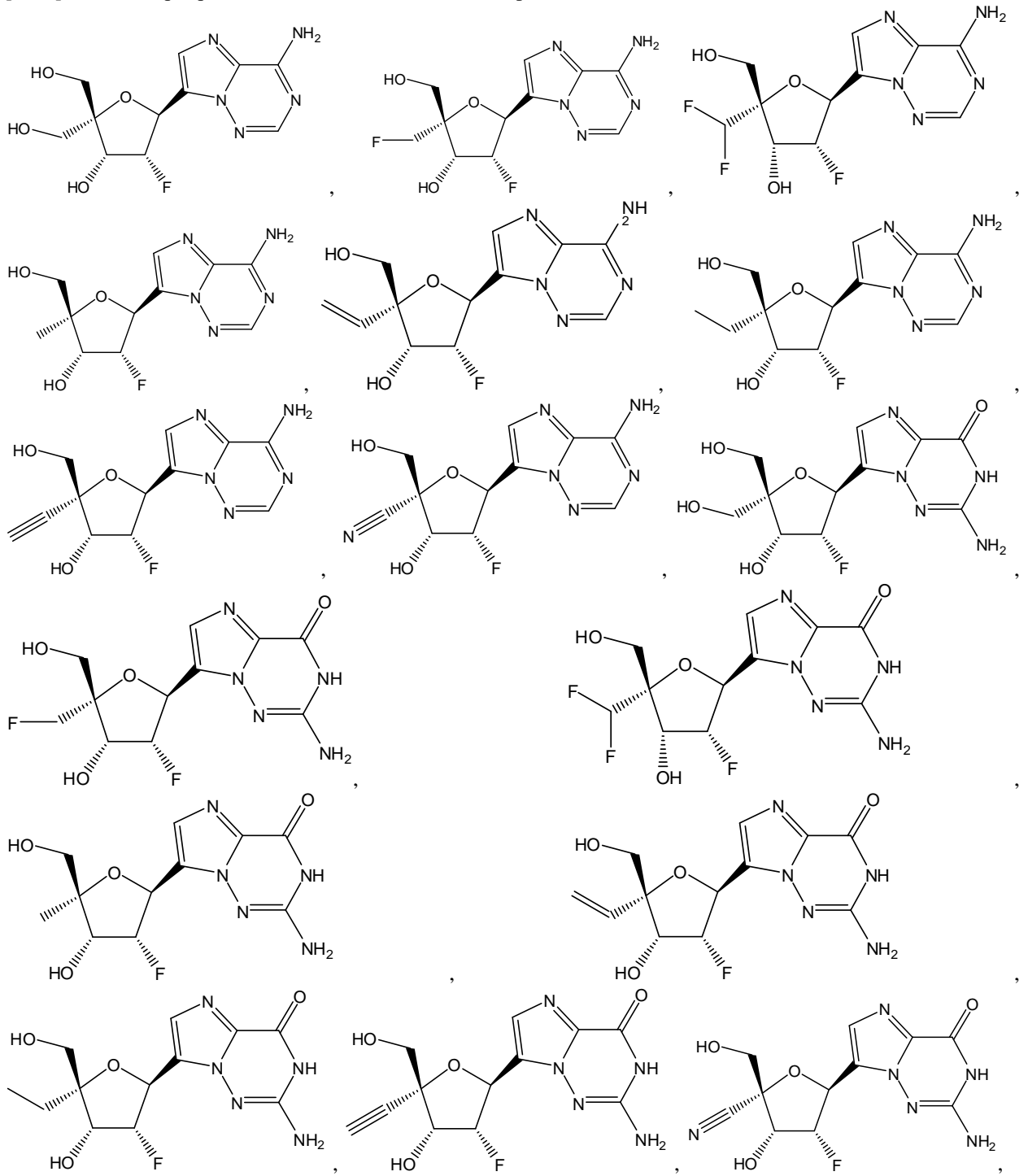


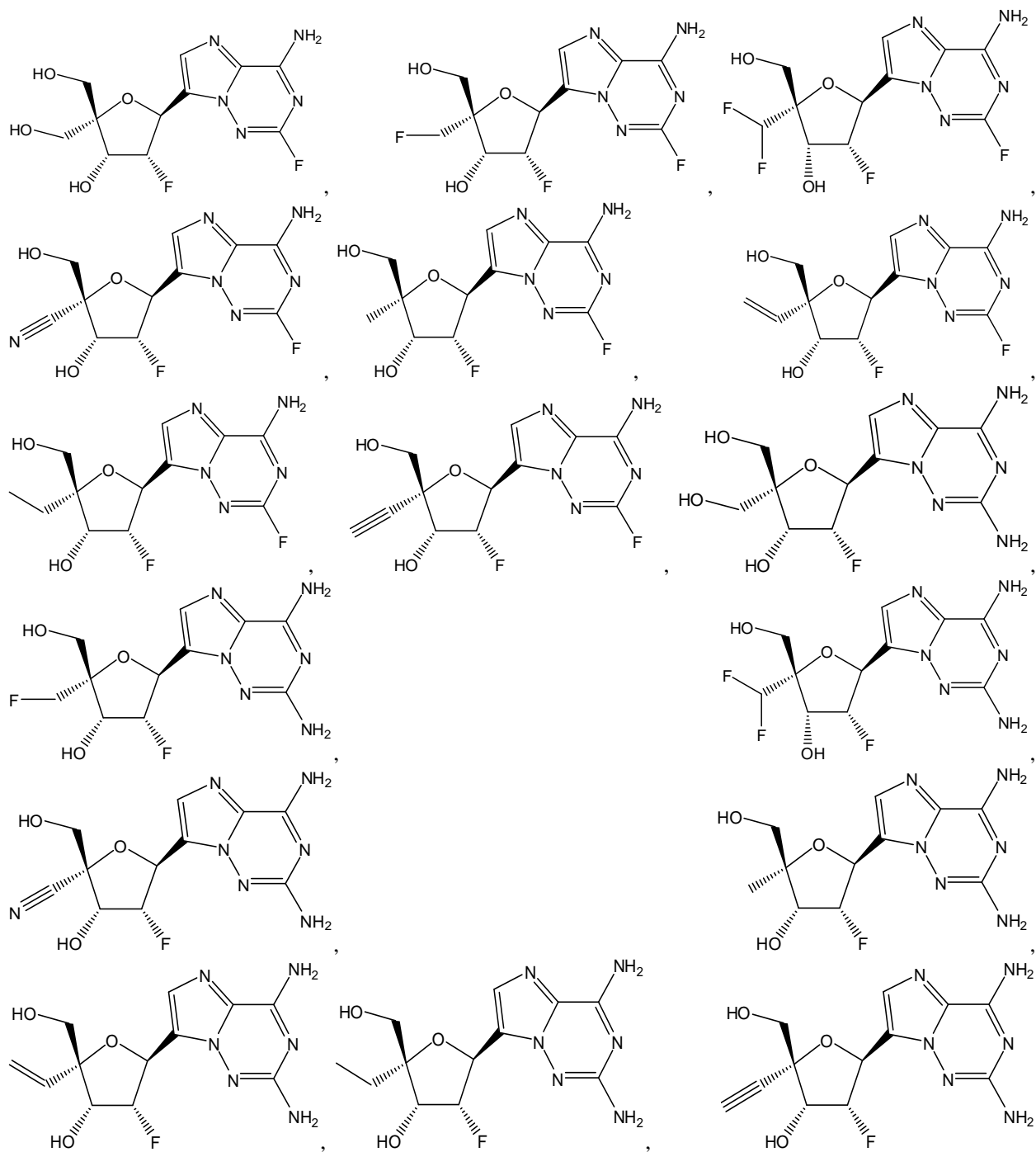
farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, și mai preferabil este  , sau  sau



, sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia.

[0055] În alt exemplu preferat de realizare a invenției, compusul cu Formula I este:





sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau un ester al acestuia.

[0056] Termenii „compoziție farmaceutică” și „formulare farmaceutică” sunt utilizați aici interschimbabil. Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții conțin compuși ai acestei invenții și pot fi formulate folosind orice purtători și excipienți convenționali, care vor fi selectați în concordanță cu practica obișnuită. Tabletele vor conține excipienți, agenți de alunecare, umpluturi, lianți și alții asemenea. Formulările farmaceutice apoase sunt preparate într-o formă sterilă și, atunci când sunt destinate livrării prin altă administrare decât cea orală, vor fi în general izotonice. Toate formulările farmaceutice vor conține opțional excipienți cum ar fi cei prezentați în [27]. Excipienții adecvați includ, dar nu se limitează la, acid ascorbic și alți antioxidanți, agenți chelatori, cum ar fi EDTA, carbohidrați, cum ar fi dextran, hidroxialchilceluloză, hidroxialchilmethylceluloză, acid stearic și alții asemenea. PH-ul formulărilor farmaceutice poate varia de preferință de la aproximativ 3 până la aproximativ 11 și mai preferabil de la aproximativ 7 până la aproximativ 10.

[0057] Deși este posibil ca ingredientele active să fie administrate singure, este de preferat să fie prezentate ca formulări farmaceutice. Formulările farmaceutice, atât pentru uz veterinar, cât și pentru uz uman, ale invenției conțin cel puțin un ingredient activ, astfel cum este definit mai sus, împreună cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți și opțional agenți terapeutici suplimentari.

[0058] O cantitate eficientă terapeutică sau doza eficientă sunt utilizate aici interschimbabil și se înțelege să însemne cantitatea de ingredient activ necesară pentru a conduce la rezultatul dorit. Doza eficientă a ingredientului activ

depinde, cel puțin, de natura stării de tratat, toxicitatea, dacă compusul este utilizat profilactic (doze mai mici) sau împotriva unei infecții virale active, metoda de livrare și formularea farmaceutică, și poate fi ușor determinată de clinician folosind studii de escaladare a dozei convenționale. Cantitatea eficientă poate fi de aproximativ 0,0001 până la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală pe zi; preferabil, de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală pe zi; mai preferabil, de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală pe zi; și cel mai preferabil, de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală pe zi. De exemplu, doza candidat zilnică pentru un om adult de aproximativ 70 kg greutate corporală poate varia de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg, de preferință între aproximativ 5 mg și aproximativ 500 mg, și poate fi sub formă de doze unice sau multiple.

[0059] Într-un alt exemplu de realizare, compoziția farmaceutică mai conține cel puțin un agent terapeutic suplimentar. Agentul terapeutic suplimentar poate fi un alt compus cu Formula I sau oricare agent terapeutic adecvat pentru utilizarea cu compusul cu Formula I. De exemplu, agentul terapeutic suplimentar poate fi selectat din grupul constând dintr-un corticosteroid, un modulator al transducției semnalului antiinflamator și bronhodilatator agonist  $\beta$ 2-adrenergic, un anticolinergic, un agent mucolitic, soluție hipertonică, un agent care inhibă migrarea celulelor pro-inflamatorii la locul infecției și amestecurile acestora. Agentul terapeutic suplimentar poate include, de asemenea, alte medicamente pentru tratarea infecțiilor cu virusul *Orthomyxoviridae*. În alte exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar poate fi inhibitori ai hemaglutininei virale, inhibitori ai neuraminidazei virale, blocatori ai canalelor de ioni  $M2$ , inhibitori ai ARN polimerazei ARN-dependente *Orthomyxoviridae*, sialidaze și alte medicamente pentru tratarea infecțiilor *Orthomyxoviridae*. În încă un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un interferon, ribavirină, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadină, rimantadină, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibitor al proteazei alfa-1 sau DAS181.

[0060] În alte anumite exemple de realizare ale invenției, infecția *Orthomyxoviridae* care este tratată cu compoziția farmaceutică este cauzată de un virus gripal A, un virus gripal B sau un virus gripal C.

[0061] Compozițiile farmaceutice includ pe cele adecvate pentru orice cale de administrare adecvată stării care trebuie tratată. Căile adecvate includ orală, prin inhalare, rectală, nazală, locală (inclusiv bucală și sublinguală), (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală), vaginală și parenterală, și altele asemenea. Se va aprecia că, calea preferată poate varia, de exemplu, cu starea pacientului.

[0062] Compozițiile farmaceutice pot fi prezentate convenabil în formă medicamentoasă unificată și pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmaceutic. Tehnici și compoziții farmaceutice, în general, se găsesc în [28]. Astfel de metode includ etapa de aducere în asociere a ingredientului activ cu purtătorul care constituie unul sau mai multe ingrediente suplimentare. În general, compozițiile farmaceutice sunt preparate prin aducerea în asociere uniformă și intimă a ingredientului activ cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii și apoi, dacă este necesar, formarea produsului.

[0063] Compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții adecvate pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități discrete cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub formă de pulbere sau granule; ca o soluție sau o suspensie într-un lichid apos sau ne-apos; sau ca o emulsie lichidă ulei-în-apă sau o emulsie lichidă apă-în-ulei. Ingredientul activ poate fi de asemenea administrat sub formă de bolus, excipient sau pastă.

[0064] O tabletă este fabricată prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente suplimentare. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă cu curgere liberă cum ar fi o pulbere sau granule, opțional amestecat cu un liant, lubrifiant, diluant inert, conservant, agent activ de suprafață sau agent de dispersare. Tabletele turnate pot fi fabricate prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de ingredient activ pulbere, umectat cu un diluant lichid inert. Tabletele pot fi opțional acoperite sau marcate și opțional sunt formulate astfel încât să asigure o eliberare lentă sau controlată a ingredientului activ din acestea.

[0065] Pentru infecții ale ochiului sau a altor țesuturi externe de exemplu, gura și pielea, compozițiile farmaceutice sunt de preferință aplicate ca un unguent sau cremă topică care conține ingredientul(e) activ(e) într-o cantitate de, de exemplu, de 0,075 până la 20% m/m (incluzând ingredientul(e) activ(e) într-un interval cuprins între 0,1 % și 20% în incremente de 0,1% m/m, cum ar fi 0,6% m/m, 0,7% m/m, etc.), preferabil 0,2 până la 15% m/m și cel mai preferabil 0,5 până la 10% m/m. Când sunt formulate într-un unguent, ingredientele active pot fi utilizate fie cu o bază de unguent miscibil cu apa sau parafinică. Alternativ, ingredientele active pot fi formulate într-o cremă cu o bază de cremă ulei-în-apă.

[0066] Dacă se dorește, faza apoasă a bazei de cremă poate include, de exemplu, cel puțin 30% m/m de un alcool polihidric, adică un alcool având două sau mai multe grupări hidroxil, cum ar fi propilenglicol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol și polietilenglicol (inclusiv PEG 400) și amestecuri ale acestora. Compozițiile farmaceutice locale pot include, de preferință, un compus care sporește absorbția sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau alte zone afectate. Exemplele de astfel de intensificatori ai penetrării dermice includ dimetilsulfoxidul și analogii săi.

[0067] Faza uleioasă a emulsiilor prezentei invenții poate fi constituită din ingrediente cunoscute într-un mod cunoscut. În timp ce faza poate să cuprindă numai un emulgator (altfel cunoscut ca un emulsor), aceasta cuprinde, de preferință, un amestec de cel puțin un emulgator cu o grăsime sau un ulei sau atât cu o grăsime, cât și un ulei. De preferință, un emulgator hidrofil este inclus împreună cu un emulgator lipofil, care acționează ca un stabilizator. De asemenea, este de preferat să se includă atât un ulei, cât și o grăsime. Împreună, emulgatorul(ii) cu sau fără

stabilizator(i) constituie așa-numita ceară de emulsionare, iar ceara împreună cu uleiul și grăsimea constituie așa-numita bază de unguent de emulsionare, care formează faza uleioasă dispersată a compozițiilor farmaceutice cremă.

[0068] Emulgatorii și stabilizatorii de emulsie adecvați pentru utilizare în compoziția farmaceutică a invenției includ, dar nu sunt limitate la, Tween® 60, Span® 80, alcool cetostearilic, alcool benzilic, alcool miristic, monostearat de gliceril și lauril sulfat de sodiu.

[0069] Alegerea uleiurilor sau grăsimilor adecvate pentru compoziția farmaceutică se bazează pe obținerea proprietăților cosmetice dorite. Crema trebuie să fie, de preferință, un produs negras, necolorabil și lavabil cu consistență adecvată pentru a evita scurgerea din tuburi sau alte recipiente. Esteri alchilici mono sau bibazici cu catenă lineară sau ramificată, cum ar fi di-izoadipat, stearat de izocetil, diester al acizilor grași de cocos cu propilenglicol, miristat de izopropil, oleat de decil, palmitat de izopropil, stearat de butil, palmitat de 2-etilhexil sau un amestec de esteri cu catenă ramificată cunoscuți ca Crodamol CAP pot fi utilizați, ultimii trei fiind esterii preferați. Aceștia pot fi utilizați singuri sau în combinație în funcție de proprietățile cerute. Alternativ, lipide cu punct topire înalt, cum ar fi parafina albă moale și/sau parafina lichidă sau alte uleiuri minerale se utilizează.

[0070] Compozițiile farmaceutice conform prezentei invenții conțin o combinație în conformitate cu invenția împreună cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți acceptabili farmaceutic și opțional agenți terapeutici suplimentari. Compozițiile farmaceutice care conțin ingredientul activ pot fi sub orice formă adecvată pentru metoda de administrare intenționată. Atunci când unt utilizate pentru uz oral, de exemplu, tablete, comprimate, pastile, suspensii apoase sau uleioase, pulberi sau granule dispersabile, emulsii, capsule tari sau moi, siropuri sau elixiruri pot fi preparate. Compozițiile farmaceutice destinate utilizării orale pot fi preparate conform oricărei metode cunoscute în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți, inclusiv agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare, pentru a oferi un preparat gustos. Tabletele care conțin ingredientul activ în amestec cu excipient netoxic acceptabil farmaceutic, care sunt adecvate pentru fabricarea tabletelor sunt acceptabile. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi carbonat de calciu sau sodiu, lactoză, fosfat de calciu sau sodiu; agenți de granulare și dezintegrare, cum ar fi amidon de porumb, sau acid alginic; lianți, cum ar fi amidon, gelatină sau acacia; și lubrifianți, cum ar fi stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnici cunoscute, inclusiv microîncapsulare pentru a întârzia dezintegrarea și adsorbția în tractul gastrointestinal și astfel a produce o acțiune prelungită pe o perioadă mai lungă. De exemplu, un material de întârziere, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril singur sau cu o ceară poate fi utilizat.

[0071] Compozițiile farmaceutice pentru utilizare orală pot fi prezentate sub formă de capsule gelatinoase tari în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid inert, de exemplu fosfat de calciu sau caolin, sau capsule gelatinoase moi în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau un mediu uleios, cum ar fi ulei de arahide, parafină lichidă sau ulei de măsline.

[0072] Suspensiile apoase ale invenției conțin materiale active în amestec cu excipienți adecvați pentru fabricarea suspensiilor apoase. Astfel de excipienți includ un agent de suspendare, cum ar fi carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, gumă tragacantă și gumă acacia, precum și agenți de dispersie sau de umectare, cum ar fi o fosfatidă naturală (de exemplu, lecitină), un produs de condensare al unui alchilenoxid cu un acid gras (de exemplu, stearat de polioxietilen), un produs de condensare a oxidului de etilenă cu un alcool alifatic cu lanț lung (de exemplu, heptadecaetilenoxicetanol), un produs de condensare a oxidului de etilenă cu un ester parțial derivat dintr-un acid gras și o anhidridă a acidului hexitolic (de exemplu, polioxietilenă sorbitan). Suspensia apoasă poate conține, de asemenea, unul sau mai mulți agenți de conservare, cum ar fi etil sau n-propil p-hidroxi-benzoat, unul sau mai mulți agenți de colorare, unul sau mai mulți agenți de aromatizare și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, precum zaharoza sau zaharina.

[0073] Suspensiile uleioase pot fi formulate prin suspendarea ingredientului activ într-un ulei vegetal, cum ar fi ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de susan sau ulei de cocos, sau într-un ulei mineral cum ar fi parafină lichidă. Suspensiile orale pot conține un agent de îngroșare, cum ar fi ceară de albine, parafină tare sau alcool cetilic. Agenți de îndulcire, cum ar fi cei prezentați mai sus, și agenți de aromatizare se pot adăuga pentru a furniza un preparat oral gustos. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui antioxidant, cum ar fi acidul ascorbic.

[0074] Pulberile și granulele dispersabile ale invenției adecvate pentru prepararea unei suspensii apoase prin adăugarea apei furnizează ingredientul activ în amestec cu un agent de dispersare sau umectare, un agent de suspendare și unul sau mai mulți conservanți. Agenții de dispersare sau umectare și de suspendare sunt exemplificați de cei descriși mai sus. Excipienți suplimentari, de exemplu agenți de îndulcire, aromatizare și colorare, pot fi de asemenea prezenți.

[0075] Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi, de asemenea, sub formă de emulsii ulei-în-apă. Faza uleioasă poate fi un ulei vegetal, cum ar fi ulei de măsline sau ulei de arahide, un ulei mineral, cum ar fi parafina lichidă, sau un amestec al acestora. Agenții de emulsionare adecvați includ gume naturale, cum ar fi guma acacia și guma tragacant, fosfatide naturale, cum ar fi lecitina de soia, esteri sau esteri parțiali derivați din acizi grași și anhidride ale acidului hexitolic, cum ar fi monooleat de sorbitan, precum și produse de condensare ale acestor esteri parțiali cu etilenoxid, cum ar fi polioxietilenă sorbitan. Emulsia poate conține, de asemenea, agenți de îndulcire și aromatizare. Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, cum ar fi glicerol, sorbitol sau zaharoză. Astfel de compoziții farmaceutice pot conține de asemenea un emolient, un conservant, o aromă sau un agent de colorare.



[0076] Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi sub forma unui preparat injectabil steril, cum ar fi o suspensie apoasă sau oleaginoasă injectabilă sterilă. Această suspensie poate fi formulată conform stadiului cunoscut al tehnicii folosind acei agenți de dispersare sau umectare și agenți de suspendare care au fost menționați mai sus. Preparatul injectabil steril poate fi de asemenea o soluție sau suspensie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent parenteral acceptabil netoxic, cum ar fi o soluție în 1,3-butan-diol sau preparat sub formă de pulbere liofilizată. Printre vehiculele și solvenții acceptabili care pot fi folosiți sunt apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile fixe sterile pot fi în mod convențional utilizate ca un solvent sau mediu de suspendare. Pentru acest scop, orice ulei stabil neiritant poate fi folosit, inclusiv mono sau digliceride sintetice. În plus, acizii grași cum ar fi acidul oleic pot fi utilizați, de asemenea, la prepararea produselor injectabile.

[0077] Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinat cu un purtător, de exemplu, pentru a produce o singură formă medicamentopasă va varia în funcție de modul particular de administrare și de pacientul tratat. De exemplu, o compoziție farmaceutică cu eliberare în timp destinată pentru administrare orală la oameni poate conține aproximativ 1 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ compus cu o cantitate corespunzătoare și convenabilă de purtător, care poate varia de la aproximativ 5 până la aproximativ 95% din totalul compoziției (masă:masă). Compoziția farmaceutică poate fi preparată pentru a oferi cantități ușor măsurabile pentru administrare. De exemplu, o soluție apoasă pentru perfuzia intravenoasă poate conține de la aproximativ 3 până la aproximativ 500 µg de ingredient activ per mililitru de soluție, pentru a atinge o viteză de perfuzie de aproximativ 30 mL/oră.

[0078] Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrarea locală la ochi includ, de asemenea, picături pentru ochi în care ingredientul activ este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat, în special un solvent apos pentru ingredientul activ. Ingredientul activ este, de preferință, prezent în astfel de compoziții farmaceutice într-o concentrație de aproximativ 0,5 până la aproximativ 20% masă/masă.

[0079] Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare topică în gură includ tablete conținând ingredientul activ într-o bază aromată, de obicei zaharoză și acacia sau tragacant; pastile conținând ingredientul activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatina și glicerina, sau sucroza și acacia; și lichide pentru clătirea gurii conținând ingredientul activ într-un purtător lichid adecvat.

[0080] Compozițiile farmaceutice pentru administrare rectală pot fi prezentate ca un supozitor cu o bază adecvată conținând, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.

[0081] Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare nazală sau intrapulmonară au o dimensiune a particulelor de exemplu în intervalul de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 500 micrometri, cum ar fi aproximativ 0,5, aproximativ 1, aproximativ 30, aproximativ 35 etc., care sunt administrate prin inhalare rapidă prin pasajul nazal sau prin inhalare prin gură, astfel încât să ajungă la sacii alveolari. Compozițiile farmaceutice adecvate includ soluții apoase sau uleioase ale ingredientului activ. Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare sub formă de aerosol sau pulbere uscată pot fi preparate conform metodelor convenționale și pot fi livrate cu agenți terapeutici suplimentari, cum ar fi compuși utilizați până acum în tratamentul sau profilaxia infecțiilor *Orthomyxoviridae* astfel cum este descris mai jos.

[0082] Într-un alt aspect, invenția este o compoziție inhalabilă fiziologic compatibilă, eficientă, inofensivă, neiritantă nouă și conține un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, adecvată pentru tratarea infecțiilor *Orthomyxoviridae* și bronșiolitei potențial asociate. Sărurile acceptabile farmaceutic preferate sunt sărurile acizilor anorganici, inclusiv săruri de hidrociorură, bromhidrat, sulfat sau fosfat deoarece acestea pot provoca iritații mai puțin pulmonare. Preferabil, compoziția farmaceutică inhalabilă este livrată la spațiul endobronhial într-un aerosol care cuprinde particule cu un diametru aerodinamic median masic (DAMM) între aproximativ 1 și aproximativ 5 µm. De preferință, compusul cu Formula I este formulat pentru livrare sub formă de aerosol cu ajutorul unui nebulizator, inhalator presurizat cu doză măsurată (IDMp) sau inhalator cu pulbere uscată (IPU).

[0083] Exemplele nelimitative de nebulizatoare includ placă vibratoare poroasă sub presiune, ultrasonică, cu jet, pulverizantă sau nebulizatoare echivalente, inclusiv acele nebulizatoare care utilizează tehnologia de livrare a aerosolilor adaptivă [29]. Un nebulizator cu jet utilizează presiunea atmosferică pentru a sparge o soluție lichidă în picături de aerosol. Un nebulizator ultrasonic funcționează printr-un cristal piezoelectric care fragmentează un lichid în picături de aerosol mici. Un sistem de nebulizare sub presiune forțează soluția sub presiune prin porii mici pentru a genera picături de aerosol. Un dispozitiv cu placă poroasă vibratoare utilizează vibrația rapidă pentru a fragmenta un flux de lichid în mărimi de picături adecvate.

[0084] Într-un exemplu de realizare preferat, compoziția farmaceutică pentru nebulizare este livrată la spațiul endobronhial într-un aerosol care conține particule cu un DAMM predominant între aproximativ 1 µm and aproximativ 5 µm utilizând un nebulizator capabil să aerosolizeze compoziția farmaceutică a compusului cu Formula I în particule de un DAMM necesar. Pentru a fi eficiente terapeutic optim și pentru a evita efectele secundare sistemice și respiratorii superioare, majoritatea particule aerosolizate nu trebuie să aibă un DAMM mai mare de aproximativ 5 µm. Dacă un aerosol conține un număr mare de particule cu un DAMM mai mare de 5 µm, particulele sunt depozitate în căile respiratorii superioare scăzând cantitatea de medicament eliberată la locul inflamației și bronhoconstricției în tractul respirator inferior. Dacă DAMM al aerosolului este mai mic de aproximativ 1 µm, atunci particulele au tendința de a rămâne în suspensie în aerul inhalat și, ulterior, sunt exhalate în timpul expirării.

[0085] Când este formulată și livrată în conformitate cu metoda din invenție, compoziția farmaceutică de aerosol pentru nebulizare livrează o doză eficientă terapeutic de compus cu Formula I la locul infecției *Orthomyxoviridae* suficientă pentru a trata infecția *Orthomyxoviridae*. Cantitatea de medicament administrată trebuie să fie ajustată pentru a reflecta eficiența livrării unei doze eficiente terapeutic de compus cu Formula I. Într-un exemplu de realizare preferat, o combinație a compoziției farmaceutice apoase de aerosoli cu placă poroasă vibratoare pulverizatoare, cu jet, sub presiune sau un nebulizator ultrasonic permite, în funcție de nebulizator, aproximativ, cel puțin, 20, până la aproximativ 90%, de obicei aproximativ 70% livrare din doza administrată a compusului cu Formula I, II sau III în căile respiratorii la. Într-un exemplu de realizare preferat, cel puțin aproximativ 30 până la aproximativ 50% din ingredientul activ este livrat. Mai preferabil, aproximativ 70 până la aproximativ 90% din ingredientul activ este livrat.

[0086] Într-un alt exemplu de realizare a prezentei invenții, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este livrat sub formă de pulbere inhalabilă uscată. Compușii invenției sunt administrați endobronhial ca o compoziție farmaceutică pulverulentă uscată pentru a livra eficiente particulele fine ale compusului în spațiul endobronhial folosind inhalatoare cu pulbere uscată sau cu doze măsurate. Pentru livrare prin IPU, compusul cu Formula I este transformat în particule cu, predominant, DAMM între aproximativ 1  $\mu\text{m}$  and aproximativ 5  $\mu\text{m}$  prin măcinare, uscare prin pulverizare, prelucrarea critică a fluidului sau precipitarea din soluție. Dispozitive de măcinare, măcinare cu jet și uscare prin pulverizare și proceduri capabile să producă dimensiunile particulelor cu un DAMM între aproximativ 1  $\mu\text{m}$  and aproximativ 5  $\mu\text{m}$  sunt bine cunoscute în domeniu. Într-un exemplu de realizare, excipienții sunt adăugate la compusul cu Formula I înainte de prelucrare în particule de dimensiuni necesare. Într-un alt exemplu de realizare, excipienții sunt amestecați cu particulele de dimensiunea cerută pentru a ajuta la dispersia particulelor de medicament, de exemplu prin utilizarea lactozei ca un excipient.

[0087] Determinările dimensiunii particulelor se fac prin dispozitive bine cunoscute în domeniu. De exemplu, un impactor în cascadă Anderson cu mai multe etape sau altă metodă adecvată, cum ar fi cele menționate în mod specific în [30], care sunt caracteristice pentru dispozitivele pentru aerosoli în inhalatoarele cu pulbere uscată și cu doză măsurată.

[0088] Într-un alt exemplu de realizare preferat, un compus cu Formula I este livrat sub formă de pulbere uscată cu ajutorul unui dispozitiv, cum ar fi un inhalator cu pulbere uscată sau a altor dispozitive de dispersie a pulberii uscate. Exemplele nelimitative de dispozitive și inhalatoare cu pulbere uscată includ cele descrise în brevetele [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43]. Există două mari tipuri de inhalatoare cu pulbere uscată. Un tip este un dispozitiv de dozare, în care un rezervor pentru medicament este amplasat în interiorul dispozitivului și pacientul adaugă o doză de medicament în camera de inhalare. Al doilea tip este un dispozitiv cu doză măsurată, în care fiecare doză individuală a fost fabricată într-un recipient separat. Ambele sisteme depind de compoziția farmaceutică a medicamentului în particule mici cu DAMM de la 1  $\mu\text{m}$  și aproximativ 5  $\mu\text{m}$ , și implică adesea co-formularea cu particule de excipient mai mari, cum ar fi, dar fără a se limita la, lactoză. Pulberea de medicament este amplasată în camera de inhalare (fie prin măsurarea dispozitivului sau prin ruperea unei doze măsurate) și debitul inspirator al pacientului accelerează ieșirea pulberii din dispozitiv și intrarea acesteia în cavitatea bucală. Caracteristicile curgerii nelaminare ale căii de conducere a pulberii cauzează descompunerea agregatelor de medicament-excipient, iar masa de particule mari de excipient provoacă impactarea lor la partea din spate a gâtului, în timp ce particulele de medicament mai mici sunt depozitate adânc în plămâni. În exemple de realizare preferate, un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este livrat sub formă de pulbere uscată utilizând oricare tip de inhalator cu pulbere uscată astfel cum este descris aici, în care DAMM al pulberii uscate, fără excipienți, este predominant în intervalul de aproximativ 1  $\mu\text{m}$  până la aproximativ 5  $\mu\text{m}$ .

[0089] Într-un alt exemplu de realizare preferat, un compus cu Formula I este livrat sub formă de pulbere uscată cu ajutorul unui inhalator cu doză măsurată. Exemplele nelimitative de dispozitive și inhalatoare cu doze măsurate includ cele descrise în brevetele [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]. În exemple de realizare preferate, un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este livrat sub formă de pulbere uscată, utilizând un inhalator cu doză măsurată, în care DAMM al pulberii uscate, fără excipienți, este predominant în intervalul de la aproximativ 1 până la aproximativ 5  $\mu\text{m}$ .

[0090] Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare vaginală pot fi prezentate ca ovule, tampoane, creme, geluri, paste, spume sau compoziții farmaceutice pulverizate care conțin pe lângă ingredientul activ astfel de purtători cunoscuți în domeniu ca fiind corespunzători.

[0091] Compoziții farmaceutice adecvate pentru administrare parenterală includ soluții apoase și neapoase injectabile sterile care pot conține antioxidanți, tampoane, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac compoziția farmaceutică izotonică cu sângele recipientului intenționat; și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare.

[0092] Compozițiile farmaceutice sunt prezentate în containere cu doză unificată sau cu doze multiple, de exemplu fiole și flacoane etanșe, și pot fi depozitate într-o stare liofilizată care necesită doar adăugarea purtătorului lichid steril, de exemplu apă pentru injectare, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee sunt preparate din pulberi sterile, granule și tablete de tipul descris anterior. Compozițiile farmaceutice cu doză unificată preferate sunt cele care conțin o doză zilnică sau sub-doză unificată zilnică, astfel cum s-a menționat mai sus, sau o fracțiune adecvată a acesteia, a ingredientului activ.

[0093] Trebuie să se înțeleagă faptul că, pe lângă ingredientele menționate în particular mai sus, compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții pot include alți agenți convenționali în domeniu ținând cont de tipul de

compoziție farmaceutică în cauză, de exemplu cele adecvate pentru administrare orală pot include agenți de aromatizare.

[0094] Invenția prevede suplimentar compoziții de uz veterinar care conțin cel puțin un ingredient activ astfel cum este definit mai sus împreună cu un purtător de uz veterinar al acestuia.

[0095] Transportatorii de uz veterinar sunt materiale utile pentru scopul administrării compoziției și pot fi materiale solide, lichide sau gazoase care sunt altfel inerte sau acceptabile în domeniul veterinar și sunt compatibile cu ingredientul activ. Aceste compoziții de uz veterinar pot fi administrate oral, parenteral sau prin orice altă cale dorită.

[0096] Compușii invenției pot fi utilizați pentru a furniza formulări farmaceutice cu eliberare controlată care conțin în calitate de ingredient activ unul sau mai mulți compuși ai invenției („formulări cu eliberare controlată”), în care eliberarea ingredientului activ este controlată și reglementată pentru a permite dozarea mai puțin frecventă sau pentru a îmbunătăți profilul farmacocinetic sau de toxicitate a unui ingredient activ dat.

[0097] Într-un alt exemplu de realizare, prezenta invenție descrie compoziții farmaceutice care conțin un compus al prezentei invenții, sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar, și un purtător sau excipient acceptabil farmaceutic.

[0098] Pentru tratamentul infecțiilor virale *Orthomyxoviridae*, de preferință, agentul terapeutic suplimentar este activ împotriva infecțiilor virale *Orthomyxoviridae*, în special infecțiile virale gripale. Exemplele nelimitative de astfel de agenți terapeutici activi sunt inhibitorii hemaglutininei virale, inhibitorii neuraminidazei virale, blocatorii canalelor de ioni M2, inhibitorii ARN polimerazelor *Orthomyxoviridae* ARN-dependente și sialidazele. Exemplele nelimitative de inhibitori ai neuraminidazei includ oseltamivirul, zanamivirul, laninamivirul, peramivirul și CS-8958. Exemplele nelimitative de inhibitori ai canalelor M2 virale includ amantadina și rimantadina. Exemplele nelimitative de inhibitori ai ARN polimerazelor *Orthomyxoviridae* ARN-dependente sunt ribavirina și favipiravirul. Un exemplu nelimitativ de sialidaze este DAS181. Într-o altă variantă de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constând din ribavirină, oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir, amantadină, rimantadină, CS-8958, favipiravir, AVI-7100, inhibitor de protează alfa-1 și DAS181.

[0099] Multe din infecțiile cu viruși *Orthomyxoviridae* sunt infecții ale căilor respiratorii. Prin urmare, terapiile active suplimentare utilizate pentru a trata simptomele respiratorii și sechelele infecției pot fi utilizate în combinație cu compușii cu Formula I, II sau III. De exemplu, alți agenți terapeutici suplimentari preferați în combinație cu compușii cu Formula I, II sau III pentru tratamentul infecțiilor respiratorii virale includ, dar nu sunt limitați la, bronhodilatatoare și corticosteroizi.

[00100] Glucocorticoizii, care au fost introduși pentru prima dată ca o terapie a astmului în 1950 [51], rămân terapia cea mai puternică și constant eficace pentru această boală, deși mecanismul lor de acțiune nu este încă pe deplin înțeles [52]. Din păcate, terapiile cu glucocorticoizi orali sunt asociate cu efecte secundare nedorite profunde, cum ar fi obezitatea tronculară, hipertensiunea, glaucomul, intoleranța la glucoză, accelerarea formării cataractei, osteoporoza minerală, precum și efecte psihologice, toate dintre care limitează utilizarea lor în calitate de agenți terapeutici de lungă durată [53]. O soluție la efectele secundare sistemice este de a livra medicamentele steroidale direct la locul inflamației. Corticosteroizii inhalatori (CSI) au fost dezvoltati pentru a atenua efectele adverse severe ale steroizilor orali. Exemplele nelimitative de corticosteroizi, care pot fi utilizați în combinații cu compușii cu Formula I sunt dexametazonă, dexametazonă sodiu fosfat, fluormetolonă, acetat de fluormetolonă, loteprednol, loteprednol etabonat, hidrocortizon, prednisolon, fludrocortizon, triamcinolon, triamcinolon acetamidă, betametazonă, dipropionat de beclometazonă, metilprednisolon, fluocinolon, fluocinolon acetamidă, flunisolid, flucortin-21-butilat, flumetazon, pivalat de flumetazon, budesonid, propionat de halobetasol, furoat de mometazonă, propionat de fluticazonă, ciclesonidă; sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

[00101] Alți agenți antiinflamatori care activează prin intermediul unor mecanisme în cascadă anti-inflamatorii sunt de asemenea utili ca agenți terapeutici suplimentari în combinație cu compușii cu Formula I pentru tratamentul infecțiilor virale respiratorii. Aplicarea „modulatorilor transducției semnalului antiinflamator” (menționați în acest text ca AISTM), asemănător cu inhibitorii fosfodiesterazei (de exemplu, PDE-4, PDE-5 sau PDE-7 specifice), inhibitorii factorului de transcriere (de exemplu, blocarea NFκB prin inhibarea IKK) sau inhibitorii kinazei (de exemplu, blocarea P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR sau Syk) este o abordare logică a stopării inflamației deoarece aceste molecule mici țintesc un număr limitat de căi intracelulare comune - acele căi de transducție a semnalului care sunt punctele critice pentru intervenția terapeutică anti-inflamatorie (a se vedea revizuirea de către P.J. Barnes, 2006). Acești agenți terapeutici suplimentari nelimitativi includ: (2-dimetilamino-etil)amida acidului 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-izobutil-1H-indazol-6-carboxilic (ARRY-797, inhibitorul P38 Map kinazei); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (Roflumilast, inhibitorul PDE-4); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (CDP-840, inhibitorul PDE-4); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (Oglemilast, inhibitorul PDE-4); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (AWD 12-281, inhibitorul PDE-4); (3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)amida acidului 8-metoxi-2-trifluorometil-chinolin-5-carboxilic (Sch 351591, inhibitorul PDE-4); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metansulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]piridina (SB-203850, inhibitorul P38); 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-olul (RWJ-67657, inhibitorul P38); esterul 2-dietilamino-etilic al acidului 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexancarboxilic (Cilomilast, promedicament de ester 2-dietil-etilic, inhibitorul PDE-4); (3-Cloro-4-fluorfenil)-

[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-chinazolin-4-il]amina (Gefitinib, inhibitorul EGFR); și 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamidă (Imatinib, inhibitorul EGFR).

[00102] Agenții care inhibă migrarea celulelor pro-inflamatorii la locul infecției sunt de asemenea utili ca agenți terapeutici suplimentari în combinație cu compușii cu Formula I pentru tratamentul infecțiilor virale respiratorii. Exemplele nelimitative de astfel de agenți care acționează prin acest mecanism și au demonstrat utilitatea la animale prin, de exemplu, reducerea mortalității eventuale cauzate de gripă sunt EV-077 (un dublu inhibitor al tromboxansintetazei /antagonist al receptorului tromboxanului) și Fingolimod® (un antagonist al receptorului sfingosin-1-fosfatului).

[00103] Combinațiile care cuprind bronhodilatatoare ale agoniștilor β<sub>2</sub>-adrenergici inhalabile, cum ar fi formoterol, albuterol sau salmeterol cu compușii cu Formula I sunt de asemenea combinații adecvate, dar ne-limitative, utile pentru tratamentul infecțiilor virale respiratorii.

[00104] Combinațiile de bronhodilatatoare ale agoniștilor β<sub>2</sub>-adrenergici inhalabile, cum ar fi formoterol sau salmeterol cu CSI sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata atât bronhoconstricția, cât și inflamația (Symbicort® și Advair®, respectiv). Combinațiile care cuprind acești CSI și combinațiile de agoniști β<sub>2</sub>-adrenergici împreună cu compușii cu Formula I sunt de asemenea combinații adecvate, dar nelimitative, utile pentru tratamentul infecțiilor virale respiratorii.

[00105] Pentru tratamentul sau profilaxia bronhoconstricției pulmonare, anticolinergicele sunt potențial utile și, prin urmare, utile în calitate de agenți terapeutici suplimentari în combinație cu compușii cu Formula I pentru tratamentul infecțiilor virale respiratorii. Aceste anticolinergice includ, dar nu sunt limitate la, antagoniști ai receptorului muscarinic (în special al subtipului M<sub>3</sub>), care au demonstrat eficacitatea terapeutică la om pentru controlul tonusului colinergic în BPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)amida acidului 1-{4-Hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluorofenil)-propionil]-pirolidin-2-carbonil}-pirolidin-2-carboxilic; 3-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-izopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octanul (Ipratropiu-N,N-dietilglicinat); 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il esterul acidului 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (Solifenacină); 1-aza-biciclo[2.2.2] oct-3-il esterul acidului 2-hidroxi-4-metansulfonil-2-fenil-butiric (Revatropat); 2-{1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamidă (Darifenacină); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepid); 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0<sub>2,4</sub>]nonană (Oxitropiu-N,N-dietilglicinat); 7-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0<sub>2,4</sub>]nonană (Tiotropiu-N,N-dietilglicinat); 2-(3-diizopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenil esterul acidului dimetilamino-acetic (Tolterodin-N,N-dimetilglicinat); 3-[4,4-Bis-(4-fluorofenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirolidinul; 1-[1-(3-fluorobenzil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluorofenil)-imidazolidin-2-ona; 1-Ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-olul; 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octanul (Aclidiniu-N,N-dietilglicinat); sau 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il esterul acidului (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acetic.

[00106] Compușii cu Formula I pot fi, de asemenea, combinați cu agenți mucolitici pentru a trata atât infecția, cât și simptomele infecțiilor respiratorii. Un exemplu nelimitativ al unui agent mucolitic este ambroxolul. În mod similar, compușii cu Formula I pot fi combinați cu expectorant pentru a trata atât infecția, cât și simptomele infecțiilor respiratorii. Un exemplu nelimitativ de expectorant este guaifenesina.

[00107] Soluție hipertonică nebulizată este utilizată pentru a îmbunătăți clearance-ul imediat și pe termen lung al cailor respiratorii mici la pacienții cu boli pulmonare [54]. Compușii cu formula F pot fi de asemenea combinați cu soluție hipertonică nebulizată în special când infecția cu virusul *Orthomyxoviridae* este complicată cu bronșiolita. Combinația compușilor cu Formula I cu soluție hipertonică mai pot cuprinde oricare dintre agenții suplimentari descriși mai sus. Într-un aspect preferat, soluție hipertonică nebulizată de aproximativ 3% este utilizată.

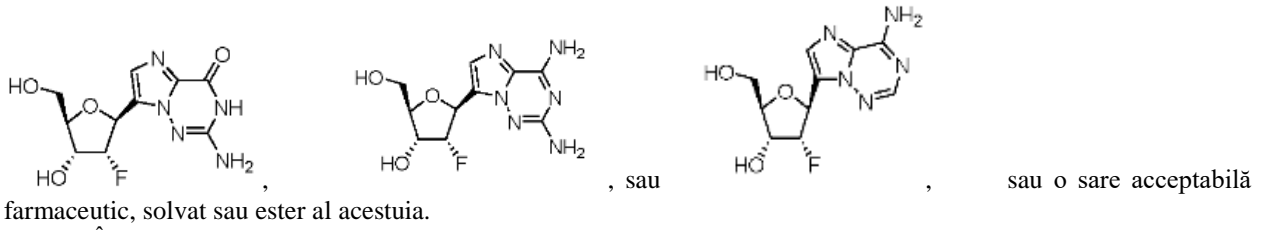
[00108] Este de asemenea posibil să se combine orice compus al invenției cu unul sau mai mulți agenți terapeutici activi într-o formă medicamentoasă unitară pentru administrarea simultană sau secvențială la un pacient. Terapia combinată poate fi administrată ca o schemă de tratament simultană sau secvențială. Când se administrează secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

[00109] Co-administrarea unui compus al invenției cu unul sau mai mulți agenți terapeutici activi în general se referă la administrarea simultană sau secvențială a unui compus al invenției și unul sau mai mulți alți agenți terapeutici activi, astfel încât cantități eficiente terapeutic de compus al invenției și de unul sau mai mulți alți agenți terapeutici activi sunt ambele prezente în corpul pacientului.

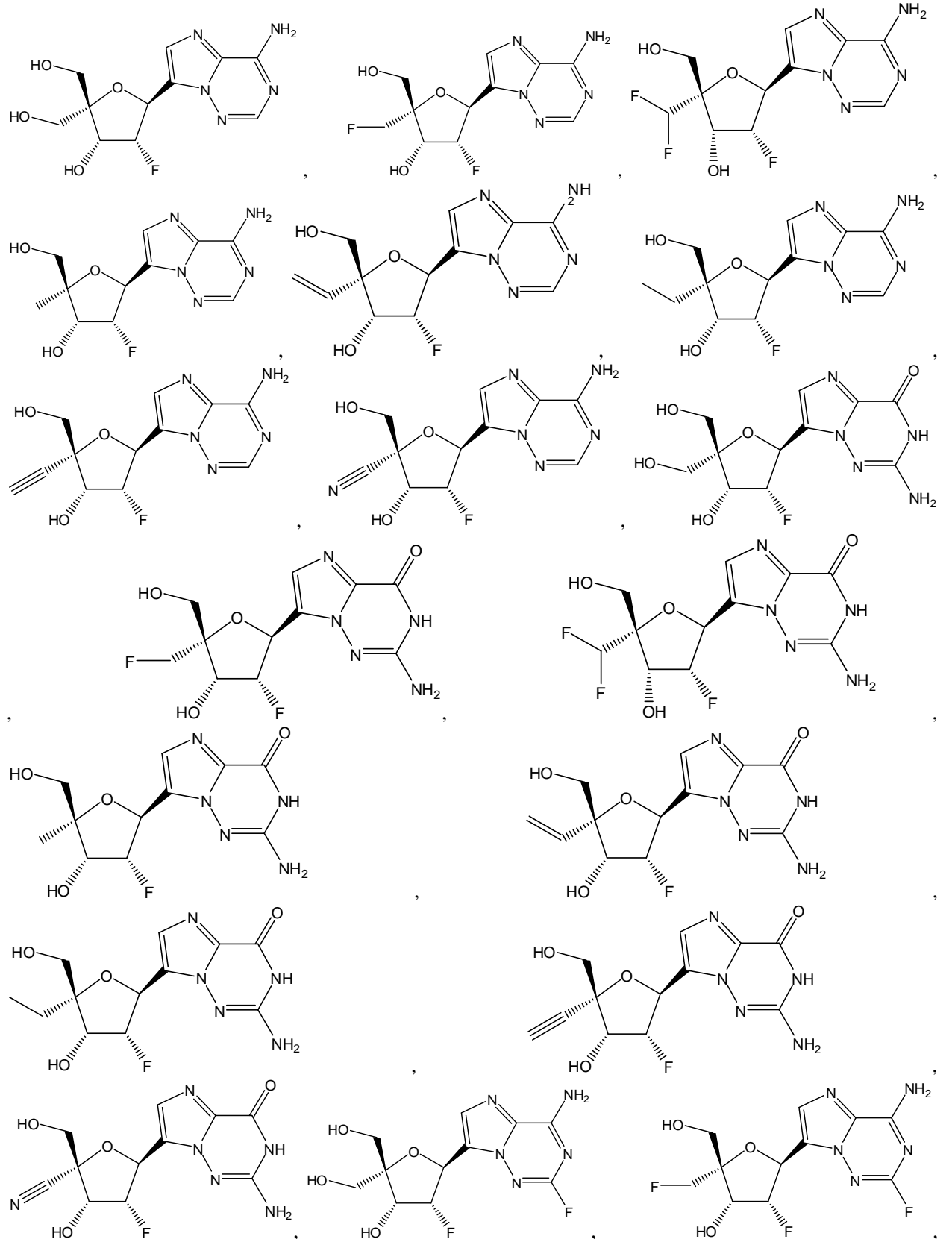
[00110] Co-administrarea include administrarea dozelor unificate ale compușilor invenției înainte sau după administrarea dozelor unificate ale unuia sau mai multor agenți terapeutici activi, de exemplu, administrarea compușilor invenției în secunde, minute sau ore de administrare a unuia sau mai multor alți agenți terapeutici activi. De exemplu, o doză unificată a unui compus al invenției poate fi administrată prima, urmată în câteva secunde sau minute de administrarea unei doze unificate a unuia sau mai multor agenți terapeutici activi.

[00111] Alternativ, o doză unificată a unuia sau mai multor agenți terapeutici poate fi administrată mai întâi, urmată de administrarea unei doze unificate a unui compus al invenției în câteva secunde sau minute. În unele cazuri, poate fi de dorit să se administreze o doză unificată a unui compus al invenției în primul rând, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unificate a unuia sau mai multor altor agenți terapeutici activi. În alte cazuri, poate fi de dorit să se administreze o doză unificată a unuia sau mai multor agenți terapeutici





[00114] Într-un alt exemplu preferat de realizare a invenției, compusul cu Formula I este:





terapeutic adecvat pentru utilizarea cu compusul cu Formula I. De exemplu, agentul terapeutic poate fi selectat din grupul constând din inhibitori ai hemaglutininei virale, inhibitori ai neuraminidazei virale, blocatori ai canalelor de ioni M2, inhibitori ai ARN polimerazei *Orthomyxoviridae* ARN-dependente, sialidaze și alte medicamente pentru tratarea infecțiilor *Orthomyxoviridae*.

[00121] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la metode de tratare a infecțiilor *Orthomyxoviridae* la un pacient, care cuprinde: administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia.

[00122] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție prevede metode de tratare a infecțiilor *Orthomyxoviridae* la un pacient, care cuprinde: administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, și cel puțin un agent terapeutic activ adițional, prin care polimeraza *Orthomyxoviridae* este inhibată.

[00123] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție prevede metode de tratare a infecțiilor *Orthomyxoviridae* la un pacient, care cuprinde: administrarea la pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, și cel puțin un agent terapeutic activ suplimentar selectat din grupul constând din interferoni, analogi ai ribavirinei, un inhibitor al hemaglutininei virale, un inhibitor al neuraminidazei virale, un blocator al canalelor de ioni M2, un inhibitor al ARN polimerazei *Orthomyxoviridae* ARN-dependente, o sialidază, precum și alte medicamente pentru tratarea infecțiilor *Orthomyxoviridae*.

[00124] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție prevede utilizarea unui compus al prezentei invenții sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat și/sau ester al acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru tratarea infecțiilor *Orthomyxoviridae* la un pacient.

[00125] Într-un alt aspect al invenției, procedee sunt descrise mai jos, care pot fi utilizate pentru prepararea compuşilor cu Formula I ai invenției.

[00126] Un alt aspect al invenției se referă la metode de inhibare a activității polimerazei *Orthomyxoviridae* care cuprinde etapa de tratare a unei probe suspectate de a conține virusul *Orthomyxoviridae* cu o compoziție a invenției.

[00127] Compozițiile invenției pot acționa ca inhibitori ai polimerazei *Orthomyxoviridae*, ca intermediari pentru astfel de inhibitori sau au alte utilități astfel cum este descris mai jos. Inhibitorii se vor lega de locurile de pe suprafața sau într-o cavitate a polimerazei *Orthomyxoviridae* având o geometrie unică împotriva polimerazei *Orthomyxoviridae*. Compozițiile de legare a polimerazei *Orthomyxoviridae* se pot lega cu diferite grade de reversibilitate. Acei compuși care se leagă în mod substanțial ireversibil sunt candidați ideali pentru utilizare în această metodă a invenției. Odată marcate, compozițiile de legare substanțial ireversibile sunt utile ca probe pentru detectarea polimerazei *Orthomyxoviridae*. Prin urmare, invenția se referă la metode de detectare a polimerazei *Orthomyxoviridae* într-o probă suspectată că ar conține polimeraza *Orthomyxoviridae* care cuprinde etapele de: tratare a unei probe suspectate de a conține polimeraza *Orthomyxoviridae* cu o compoziție care conține un compus al invenției legat la un marcaj; și observarea efectului probei asupra activității marcajului. Marcajele adecvate sunt bine cunoscute în domeniul diagnosticului și includ radicali liberi stabili, fluorofori, radioizotopi, enzime, grupări chemiluminescente și cromogeni. Compușii invenției sunt marcați în mod convențional folosind grupări funcționale, cum ar fi hidroxil, carboxil, sulfhidril sau amino.

[00128] În contextul invenției, probele suspectate de a conține polimeraza *Orthomyxoviridae* includ materiale naturale sau fabricate de om, cum ar fi organisme vii; culturi de țesuturi sau celule; probe biologice, cum ar fi probe de material biologic (sânge, ser, urină, lichid cefalo-rahidian, lacrimi, salivă, spută, probe de țesut, și altele asemenea); probe de laborator; probe de produse alimentare, de apă sau de aer; probe de bioproduct, cum ar fi extracte de celule, în special celule recombinante care sintetizează o glicoproteină dorită; și altele asemenea. De obicei, proba va fi suspectată de a conține un organism care produce polimeraza *Orthomyxoviridae*, în mod frecvent un organism patogen, cum ar fi virusul *Orthomyxoviridae*. Probele pot fi conținute în orice mediu, inclusiv apă și solvent organic/amestecuri de apă. Probele includ organisme vii, cum ar fi oameni, precum și materiale fabricate de om, cum ar fi culturile de celule.

[00129] Etapa de tratare, conform invenției, cuprinde adăugarea compoziției invenției la probă sau adăugarea unui precursor al compoziției la probă. Etapa de adăugare cuprinde orice metodă de administrare astfel cum este descris aici.

[00130] Dacă se dorește, activitatea polimerazei *Orthomyxoviridae* după aplicarea compoziției poate fi observată prin orice metodă, inclusiv metode directe și indirecte de detectare a activității polimerazei *Orthomyxoviridae*. Metodele cantitative, calitative, semicantitative și de determinare a activității polimerazei *Orthomyxoviridae* sunt toate contemplate. De obicei una dintre metodele de screening descrise mai sus este aplicată, cu toate acestea, orice altă metodă, cum ar fi observarea proprietăților fiziologice ale unui organism viu este de asemenea aplicabilă.

[00131] Organismele care conțin polimeraza *Orthomyxoviridae* includ virusul *Orthomyxoviridae*. Compușii prezentei invenții sunt utili în tratamentul sau profilaxia infecțiilor *Orthomyxoviridae* la animale sau la om.

[00132] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție prevede metode de inhibare a ARN polimerazei *Orthomyxoviridae* ARN-dependente într-o celulă, care cuprinde: contactarea unei celule infectate cu virusul *Orthomyxoviridae* cu o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, în care polimeraza *Orthomyxoviridae* este inhibată. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, celula este, de asemenea, contactată de cel puțin un agent terapeutic suplimentar. În anumite exemple de realizare a invenției, ARN polimeraza ARN-dependente *Orthomyxoviridae* poate fi o ARN polimerază ARN-



dependentă a virusului gripal A, o ARN polimerază ARN-dependentă a virusului gripal B, o ARN polimerază ARN-dependentă a virusului gripal C, sau amestecuri ale acestora.

[00133] Într-un încă alt exemplu de realizare, prezenta invenție prevede metode de inhibare a polimerazei *Orthomyxoviridae* într-o celulă, care cuprinde: contactarea unei celule infectate cu virusul *Orthomyxoviridae* cu o cantitate eficientă de un compus cu Formula I, II sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat sau ester al acestuia, și cel puțin un agent terapeutic activ suplimentar selectat din grupul constând din interferoni, analogi ai ribavirinei, inhibitori ai neuraminidazei virale, inhibitori ai neuraminidazei virale, blocatori ai canalelor de ioni M2, inhibitorii ai ARN polimerazei ARN-dependente *Orthomyxoviridae*, sialidazei și alte medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor virale *Orthomyxoviridae*.

[00134] Într-un alt aspect, invenția prevede, de asemenea, procedee și intermediari noi dezvăluiți aici care sunt utili pentru prepararea compușilor cu Formula I ai invenției.

[00135] În alte aspecte, invenția prevede metode noi pentru sinteza, analiza, separarea, izolarea, purificarea, caracterizarea și testarea compușilor din prezenta invenție.

[00136] De asemenea în domeniul de aplicare a acestei invenții intră produsele metabolice *in vivo* ale compușilor descriși aici, în măsură în care aceste produse sunt noi și neevidente din stadiul tehnicii. Astfel de produse pot rezulta, de exemplu, din oxidarea, reducerea, hidroliza, amidarea, esterificarea și altele asemenea a compusului administrat, în primul rând datorită proceselor enzimatic. În consecință, invenția include compuși noi și neevidenți produși printr-un procedeu care cuprinde contactarea unui compus al acestei invenții cu un mamifer pentru o perioadă de timp suficientă pentru a produce un produs metabolic al acestuia. Astfel de produse sunt identificate în mod tipic prin prepararea unui compus al invenției marcat cu izotop radioactiv (de exemplu,  $^{14}\text{C}$  sau  $^3\text{H}$ ), administrarea acestuia parenteral într-o doză detectabilă (de exemplu, mai mare de aproximativ 0,5 mg/kg) la un animal, cum ar fi șobolan, șoarece, cobai, maimuță sau om, permițând suficient timp pentru producerea metabolizării (de obicei aproximativ 30 de secunde până la 30 ore) și izolarea produselor sale de conversie din urină, sânge sau alte probe biologice. Aceste produse sunt ușor izolate, deoarece acestea sunt marcate (altele sunt izolate prin utilizarea anticorpilor capabili de legarea epitopilor supraviețuitori în metabolit). Structurile metabolitelor sunt determinate în mod convențional, de exemplu, prin analiza SM sau RMN. În general, analiza metabolitelor se face în același mod ca și studiile convenționale asupra metabolismului medicamentelor bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Produsele de conversie, atâta timp cât acestea nu se găsesc altfel *in vivo*, sunt utile în anjalizele diagnostice pentru dozarea terapeutică a compușilor invenției, chiar dacă ele nu posedă activitate proprie inhibitorie împotriva polimerazei *Orthomyxoviridae*.

[00137] Rețetele și metodele de determinare a stabilității compușilor în secrețiile gastrointestinale-surogat sunt cunoscute. Compușii sunt definiți aici ca stabili în tractul gastrointestinal în care mai puțin de aproximativ 50 procente molare din grupările protejate sunt deprotejate în sucul intestinal sau gastric surogat la incubare timp de 1 oră la 37°C. Pur și simplu deoarece compușii sunt stabili în tractul gastrointestinal nu înseamnă că ei nu pot fi hidrolizați *in vivo*. Promedicamentele invenției în mod tipic vor fi stabile în sistemul digestiv, dar pot fi hidrolizate în mod substanțial la medicamentul parental în lumenul digestiv, ficat sau alt organ metabolic, sau în interiorul celulelor în general.

#### EXEMPLE

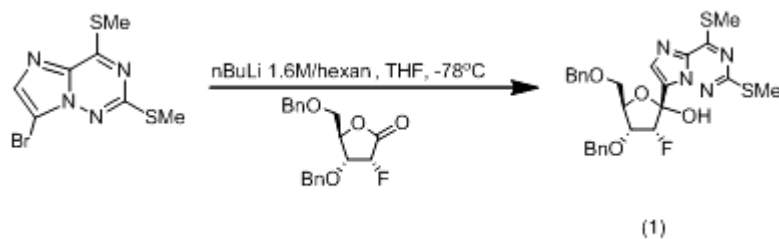
[00138] Anumite abrevieri și acronime sunt utilizate pentru a descrie detaliile experimentale. Deși majoritatea dintre acestea vor fi înțelese de către un specialist în domeniu, Tabelul 1 conține o listă a multora dintre aceste abrevieri și acronime.

Tabelul 1. Lista de abrevieri și acronime

Abreviere	Semnificație
Bn	Benzil
DMSO	Dimetilsulfoxid
DMF	Dimetilformamidă
MCPBA	acid meta-cloroperbenzoic
m/z	raportul masă-sarcină
MS or ms	spectru de masă
THF	tetrahidrofuran
$\delta$	părți per milion raportate la picul solventului nedeuterat rezidual

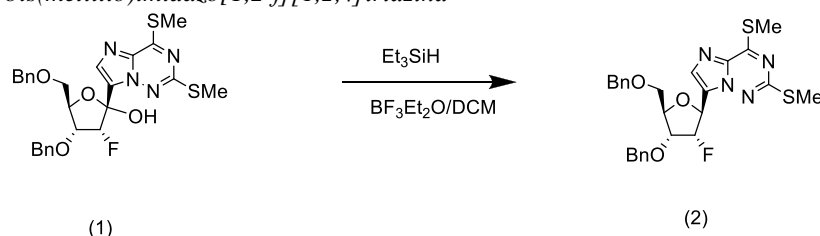
[00139] Prepararea compușilor

[00140] Compusul 1: (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol



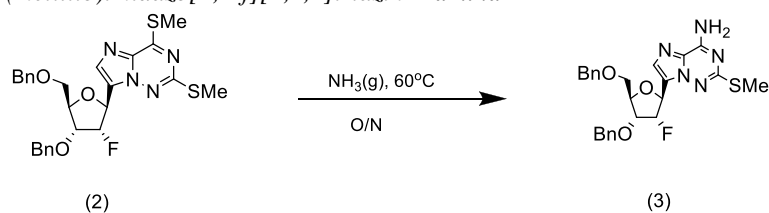
[00141] La un amestec de 7-bromo-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină (2,5 g, 7,57 mmol) în THF (30 ml) la  $-78^{\circ}\text{C}$  s-a adăugat prin picurare nBuLi (1,6 M în hexan, 6,15 ml, 9,84 mmol). După agitare la  $-78^{\circ}\text{C}$  timp de 30 minute, (3R, 4R, 5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)onă (2,43 g, 8,33 mmol) în THF (5 ml) s-a adăugat prin picurare. După agitare la  $-78^{\circ}\text{C}$  timp de 3 ore, amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat apoi la temperatura camerei timp de 30 minute și apoi s-a stins cu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturat. Reacția a fost extrasă cu acetat de etil. Straturile au fost separate și straturile organice reunite s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și s-au concentrat pentru a se obține brute, care s-a purificat prin cromatografie pe coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a se obține compusul dorit (2S,3R,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-olul (1) (2 g, 48%) sub formă de spumă de culoare galbenă. SM (m/z): 543,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00142] Compusul 2: 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină



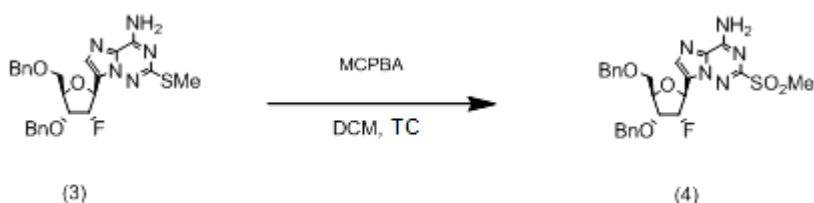
[00143] La o soluție de (2S,3R,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (1) (300 mg, 0,55 mmol) în diclormetan (3 ml) la  $-78^{\circ}\text{C}$  s-a adăugat  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1,20 ml, 8,81 mmol) prin picurare, urmată de adăugarea a  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1,52 ml, 8,81 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 ore și apoi s-a stins cu soluție saturată de  $\text{NaHCO}_3$  și apoi s-a extras cu diclormetan. Straturile organice s-au separat, s-au spălat cu soluție de sare, s-au uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și concentrat pentru a se obține brute, care s-au purificat prin cromatografie pe coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a se obține compusul dorit 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (2) (218 mg, 75%). SM (m/z): 527,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00144] Compusul 3: 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amină



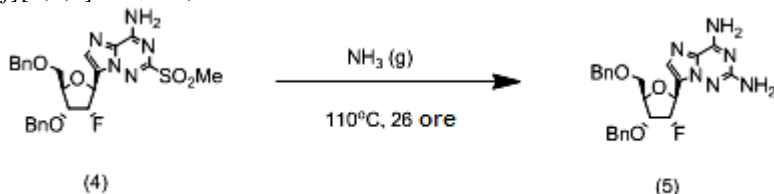
[00145] 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-yl)-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină (2) (390 mg, 0,74 mmol) în amoniac lichid (120 ml) s-a încălzit la  $60^{\circ}\text{C}$  într-un balon de oțel timp de 18 ore. Balonul a fost răcit la temperatura camerei și produsul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a furniza compusul dorit 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-yl)-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (3) (330 mg, 89%). SM (m/z): 496,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00146] Compusul 4: 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



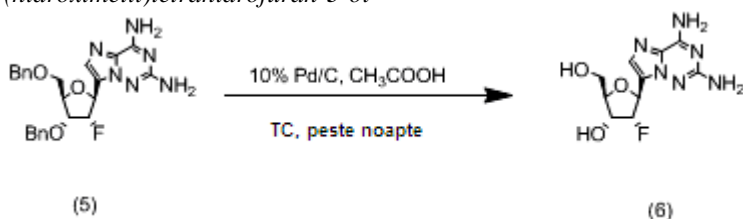
[00147] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metiltilio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină (3) (300 mg, 0,57 mmol) în diclormetan (10 ml) la 0°C s-a adăugat acid 3-cloroperbenzoic (MCPBA, 77%) (627 mg, 3,42 mmol) într-o porție. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu o soluție de 20% Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub>O<sub>6</sub> în H<sub>2</sub>O (15 ml) și s-a lăsat sub agitare timp de 20 minute. Straturile au fost separate și soluția apoasă a fost extrasă cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și soluție de sarfe, apoi s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și concentrat pentru a furniza un amestec brut care a fost purificat în continuare prin cromatografie în coloană pe silicagel cu acetat de etil/diclormetan pentru a furniza produsul dorit 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfoni)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4) (276 mg, 87%) sub forma unui ulei limpede. SM (m/z): 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00148] Compusul 5: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2,4-diamină



[00149] 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfoni)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină (4) (276 mg, 0,52 mmol) în amoniac lichid (100 ml) s-a încălzit la 110°C timp de 26 ore într-un balon de oțel. Balonul a fost răcit la temperatura camerei, iar amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie în coloană rapidă cu acetat de etil/diclormetan pentru a furniza compusul dorit 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2,4-diamina (5) (185 mg, 78%). SM (m/z): 465,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[00150] Compusul 6: (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

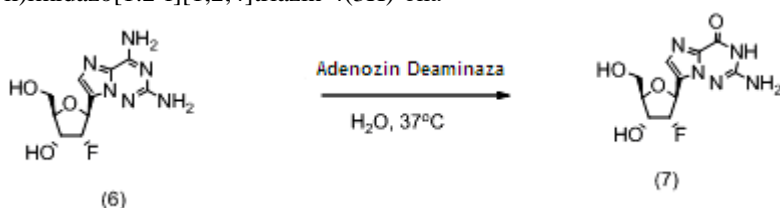


[00151] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2,4-diamină (5) (145 mg, 0,31 mmol) în acid acetic (10 ml) s-a adăugat 10% Pd C Degussa tip E101 NE/W (290 mg). Atmosfera de reacție a fost schimbată pentru H<sub>2</sub> (g) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare și amestecul concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost uscat pentru a furniza produsul dorit (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (6) (85 mg, 96%) sub forma unui solid alb. SM (m/z): 285,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00152] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,45 (s, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,24-5,11 (d, *J* = 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91-3,70 (m 2H).

[00153] <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (-199,86) - (-200,13) (m)

[00154] Compusul 7: 2-amino-7-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onă

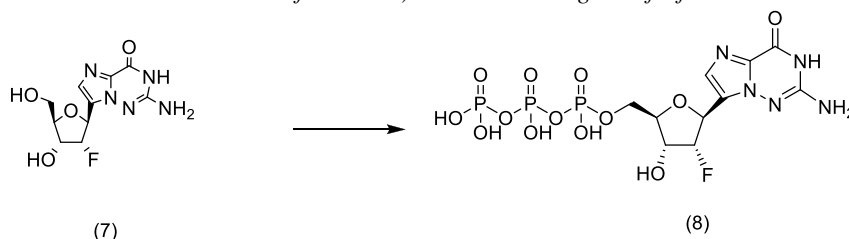


[00155] La o soluție de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-diaminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (6) (310 mg, 1,09 mmol) în 800 ml de apă s-a adăugat adenozin deaminază extrasă din splină bovină tip IX (CAS nr. 9026-93-1, 205 μL). Soluția a fost plasată într-o baie de apă de 37°C timp de 16 ore. Soluția s-a concentrat și compusul final s-a cristalizat separat de impurități cu ajutorul apei ca solvent de cristalizare. Solidele au fost colectate și uscate pentru a furniza 2-amino-7-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (7) (246 mg, 80%) ca un solid alb murdar, pur. SM (m/z): 286,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00156] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,43-5,42 (m, 1H), 5,26-5,20 (d, *J* = 22,8 Hz, 1H), 5,09-4,85 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H).

[00157] <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (-196,68) - (-196,94) (m)

[00158] Compusul 8: ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogen trifosfat



[00159] 2-amino-7-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onă (7) (12 mg, 0,042 mmol) s-a dizolvat în trimetilfosfat (1 ml) în atmosferă inertă (N<sub>2</sub>). Oxidul de fosfor (58 mg, 0,378 mmol) s-a adăugat și amestecul s-a agitat la 0°C timp de 2 ore și la temperatura camerei timp de 2 ore. Monitorizarea prin coloană schimbătoare de ioni analitică a determinat momentul la care >80% de monofosfat s-au format. Soluția s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat o soluție de tributilamină (0,15 ml, 0,63 mmol) și pirofosfat de trietilamoniu (0,25 g, 0,55 mmol) în DMF anhidru (1 ml). Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 2,5 ore și apoi stins prin adăugarea soluției de bicarbonat de trietilamoniu 1N în H<sub>2</sub>O (6 ml). Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduu redizolvat în H<sub>2</sub>O. Soluția a fost supusă cromatografiei cu schimb de ioni pentru a se obține produsul dorit ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogen trifosfat (8) (sub formă de sare de tetratrietilamoniu) (11 mg, randament 28%). SM (m/z): 526,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[00160] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,53 (s, 1H), 5,43-5,37 (d, *J* = 24,8 Hz, 1H), 5,29-5,15 (d, *J* = 55,2, 1H), 4,52-3,47 (m, 4H).

[00161] <sup>19</sup>F (376 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (-197,33) - (-197,60) (m, 1F)

[00162] <sup>31</sup>P (162 MHz, D<sub>2</sub>O) δ (-10,66) - (-10,78) (d, *J* = 48,4 Hz, 1P), (-11,070) - (-11,193) (d, *J* = 49,2 Hz, 1P), (-22,990) - (-23,236) (m, 1P).

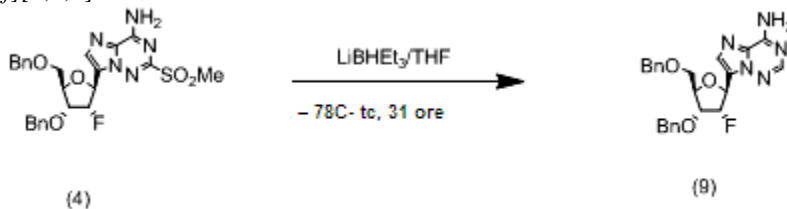
[00163] schimb de ioni HPLC: Solvent A: Apă; Solventul B: 1M trietilamoniu bicarbonat.

[00164] 0-50% timp de 12 minute, apoi 100% timp de 5 minute, apoi din nou la 0% în 5 minute.

[00165] Coloana: Dionex, DNAPac PA-100, 4x250mm.

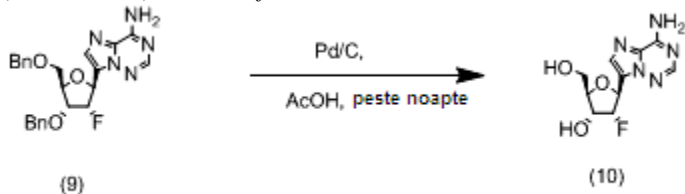
[00166] T<sub>C</sub> = 12,04 min

[00167] Compusul 9: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină



[00168] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină (4) (63 mg, 0,12 mmol) în THF (5 ml) la -78°C s-a adăugat LiBHET<sub>3</sub> (1,0 M în THF, 4,78 ml, 4,78 mmol) în picături. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 31 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă rece și s-a extras cu acetat de etil. Soluția organică s-a spălat cu soluție de sare și s-a concentrat pentru a da un amestec brut care a fost dizolvat în CH<sub>3</sub>OH și concentrat în vid (3x). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel cu acetat de etil/diclorometan pentru a furniza produsul dorit 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (9) (50 mg, 95% randament). SM (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 450,3.

[00169] Compusul 10: (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-aminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

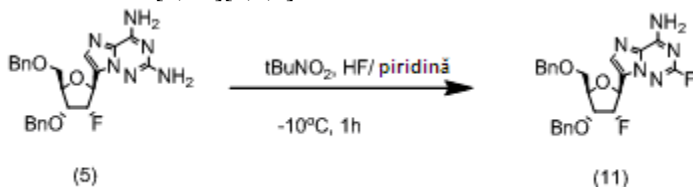


[00170] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină (9) (50 mg, 0,11 mmol) în acid acetic (5 ml) s-a adăugat 10% Pd/C (100 mg). Atmosfera vaselor de reacție a fost schimbată cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită și spălat cu CH<sub>3</sub>OH. Filtratul a fost concentrat pentru a da un amestec brut care s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel folosind CH<sub>3</sub>OH/diclorometan pentru a furniza produsul dorit (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-aminoimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-olul (10) sub forma unui solid alb (23 mg, 77% randament). SM (m/z): 270,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00171] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,22 (d, *J* = 26 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,50-5,48 (d, *J* = 6,4,1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,19-5,03 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H).

[00172] <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (-196,69) - (-196,95) (m)

[00173] Compusul 11: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină

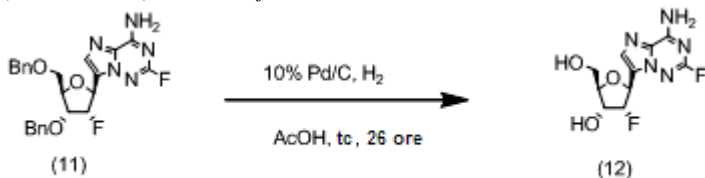


[00174] 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-yl)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-2,4-diamină (5) (140 mg, 0,30 mmol) în 4 mL de 50% HF/piridină s-a agitat într-o baie de -10°C și s-au adăugat 45 μL (0,38 mmol) de *t*-butil nitrit. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatură scăzută timp de 1 oră. Reacția a fost stopată prin adăugarea a 50 ml de H<sub>2</sub>O și stratul apos s-a extras cu 2x 50 mL de diclorometan. Substanțele organice combinate s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-au concentrat. Reziduuul a fost cromatografiat pe 6 g de silicagel pentru a se obține compusul dorit 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-fluoroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (11) (50 mg, 36%). SM (m/z): 468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[00175] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,60 (s, 1H), 7,3-7,2 (bm, 10H), 7,14 (bs, 1H), 6,37 (bs, 1H), 5,46-5,48 (dd, *J* = 23,2, 2,4 Hz, 1H), 5,29-5,15 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 1H).

[00176] <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -69,1 (s), (-197,7) - (-198,0) (m).

[00177] Compusul 12: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-fluoroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

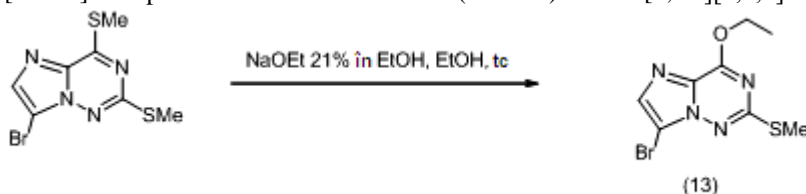


[00178] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amină (11) (50 mg, 0,11 mmol) în acid acetic (8 ml) s-au adăugat 10% Pd/C (100 mg). Atmosfera vasului de reacție a fost schimbată cu hidrogen și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită și s-a spălat cu acid acetic și apoi CH<sub>3</sub>OH. Filtratul a fost concentrat pentru a da un amestec brut, care a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pentru a furniza produsul dorit (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-amino-2-fluoroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-olul (12) sub forma unui solid alb (26 mg, 84%). SM (m/z): 288,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00179] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,66 (s, 1H), 5,47-5,41 (dd, *J* = 23,6, 2,4 Hz, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,93 (bm, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (m, 1H).

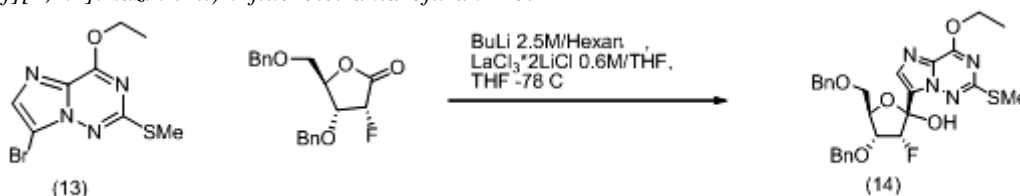
[00180]  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -72,15 (s), (-199,39) - (-196,69) (m)

[00181] Compusul 13: 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină



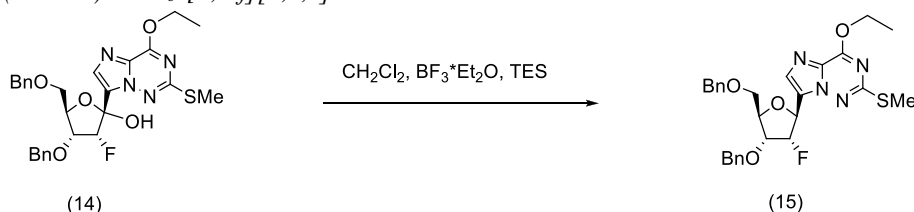
[00182] La un amestec de 7-bromo-2,4-bis(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină (1,0 g, 3,45 mmol) în EtOH (25 ml) la temperatura camerei s-a adăugat NaOEt (21% în EtOH, 1,28 ml, 3,45 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, reacția a fost stinsă cu AcOH (1 ml). Solvenții au fost eliminați sub presiune redusă, iar amestecul a fost împărțit între  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  și  $\frac{1}{2}$  soluție de săruri saturată. Substanțele organice au fost separate, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , solidele îndepărtate prin filtrare și solventul îndepărtat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a furniza compusul dorit 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (13) (791 mg, 79%) sub forma unei spume de culoare galbenă. SM (m/z): 288,9 / 290,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[00183] Compusul 14: (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol



[00184] La un amestec de 7-bromo-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină (13) (917 mg, 3,17 mmol) în THF (15 ml) la  $-78^\circ\text{C}$  s-a adăugat  $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$  (0,6 M în THF, 5,28 ml, 3,17 mmol), după care a urmat adăugarea prin picurare a  $n\text{BuLi}$  (2,5 M în hexan, 1,27 ml, 3,17 mmol). După agitare la  $-78^\circ\text{C}$  timp de 30 minute, (3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorodihydrofuran-2(3*H*)-onă (805 mg, 2,44 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat prin picurare. După agitare la  $-78^\circ\text{C}$  timp de 30 minute și lăsarea amestecului să se încălzească la temperatura camerei, amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute și apoi stins cu AcOH. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil. Straturile au fost separate, iar straturile organice combinate s-au spălat cu soluție de săruri, s-au uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și concentrat pentru a furniza produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a se obține compusul dorit (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-olul (14) (244 mg, 19%) sub formă de spumă de culoare galbenă. SM (m/z): 541,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

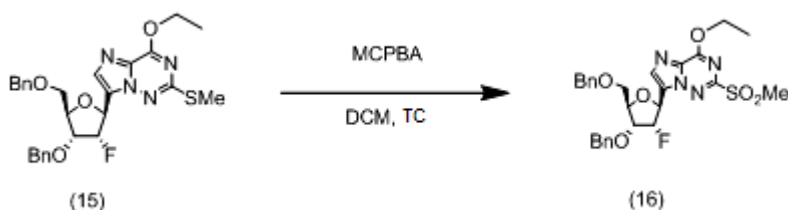
[00185] Compusul 15: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină



[00186] La o soluție de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-2-(4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (X) (244 mg, 0,45 mmol) în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) la  $0^\circ\text{C}$  s-a adăugat  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (900  $\mu\text{l}$ , 3,5 mmol), prin picurare, după care s-a adăugat  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (600  $\mu\text{l}$ , 3,5 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu  $\text{NaHCO}_3$  saturat și extrasă cu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Straturile organice s-au separat, s-au spălat cu soluție de săruri, s-au uscat pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  și s-au concentrat pentru a obține produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă cu acetat de etil/hexan pentru a se obține compusul dorit 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (15) (107 mg, 46%). SM (m/z): 525,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

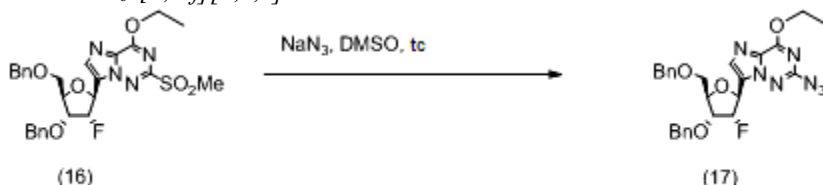
[00187] Compusul 16: 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazină





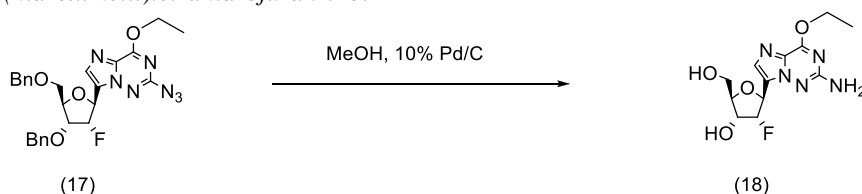
[00188] La o soluție de 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metiltio)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazină (15) (107 mg, 0,204 mmol) în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) la temperatura camerei s-a adăugat acid 3-clorperbenzoic (MCPBA, 77%) (100 mg, 0,443 mmol) într-o porție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă cu o soluție de 20% Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub> în H<sub>2</sub>O (5 ml) și s-a lăsat sub agitare timp de 20 minute. Straturile au fost separate și soluția apoasă a fost extrasă cu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, soluție de săruri, s-au uscat pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și s-au concentrat pentru a furniza produsul brut 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (16), care a fost utilizată ulterior fără purificare. SM (m/z): 557,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[00189] Compusul 17: 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazină



[00190] La o soluție de NaN<sub>3</sub> (66 mg, 1,01 mmol) în DMSO (5 ml) s-a adăugat 7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxi-2-(metilsulfonil)imidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazină (16) (113 mg, 0,203 mmol) într-o porție. Amestecul de reacție a fost lăsat sub agitare la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost împărțit între EtOAc/H<sub>2</sub>O. Substanțele organice au fost separate și uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, și apoi purificate prin chromatografie pe silicagel cu EtOAc/hexan pentru a furniza 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazina (17) (93 mg, 88%) sub forma unui solid alb murdar. SM (m/z): 520,05 [M+H]<sup>+</sup>.

[00191] Compusul 18: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

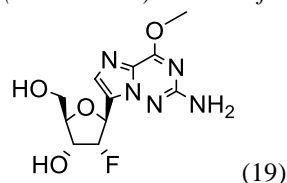


[00192] O soluție de 2-azido-7-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-(benziloxi)-5-(benziloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazină (17) (93 mg, 0,18 mmol) în CH<sub>3</sub>OH (5 ml) a fost purjată cu argon și s-au adăugat 10% Pd/C (100 mg). Vasul de reacție a fost evacuat și din nou umplut cu H<sub>2</sub> de trei ori. Amestecul de reacție a fost lăsat sub agitare în atmosferă de hidrogen timp de 16 ore. Solidele au fost filtrate, și faza organică a fost îndepărtată sub presiune redusă pentru a da un material brut care a fost purificat prin HPLC pentru a da (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-olul (18) (27 mg, 48%) sub forma unui solid alb. SM (m/z): 314,10 [M+H]<sup>+</sup>.

[00193] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,526 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,43-5,41 (d, *J* = 6,46 Hz, 1H), 5,33-5,27 (dd, *J* = 2,25 și 22,69 Hz, 1H), 5,11-4,96 (m, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,58 Hz, 1H), 4,52-4,47 (q, *J* = 7,04 Hz, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,511-3,45 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).

[00194] <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (-196,79) - (-197,05) (m)

[00195] Compusul 19: (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-metoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol



[00196] (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-metoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-olul (19) a fost preparat într-un mod direct analog cu cel utilizat în prepararea (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-amino-4-etoxiimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-olului, cu excepția faptului că NaOMe în MeOH s-a utilizat în loc de NaOEt în EtOH în prima etapă a sintezei. SM (m/z): 300,18 [M+H]<sup>+</sup>.

[00197] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,56 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 24, 2,4 Hz, 1H), 5,15 (ddd, *J* = 54,8, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 4,34 (ddd, *J* = 4,4, 8, 20,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 2,4, 12,4 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 4,4, 12 Hz, 1H).

[00198] <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (-198,98) - (-199,25) (m).

[00199] Analize anti-gripale

[00200] Analiza de inhibare a ARN polimerazei gripale (IC<sub>50</sub>)

[00201] Virusul A/PR/8/34 (H1N1) gripal purificat a fost obținut de la Advanced Biotechnologies Inc. (Columbia, MD) sub formă de suspensie în tampon PBS. Virionii au fost dezintegrați prin expunerea la un volum egal de 2% Triton X-100 timp de 30 minute la temperatura camerei într-un tampon conținând 100 mM Tris-HCl, pH 8, 200 mM KCl, ditiotreititol 3 mM [DTT], 10% glicerol, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 U/ml de inhibitor al RNasin ribonucleazei și 2 mg/ml Lisolecitină tip V (Sigma, Saint Louis, MO). Lizatul viral a fost depozitat la -80°C în alicote.

[00202] Concentrațiile se referă la concentrația finală dacă nu este menționat altfel. Inhibitorii analogi ai nucleotidelor s-au diluat în serie de 3 ori în apă și s-au adăugat la amestecul de reacție care conține 10% lizat viral (v/v), 100 mM Tris-HCl (pH 8,0), 100 mM KCl, 1 mM DTT, 10% glicerol, 0,25% Triton-101 (reduc), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,4 U/ml RNasin și 200 μM primer dinucleotidic APG (TriLink, San Diego CA). Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea amestecului de substrat de ribonucleotid trifosfat (NTP) conținând un NTP marcat α-<sup>33</sup>P și 100 μM de ceilalți trei NTPs naturali (PerkinElmer, Shelton, CT). Marcajul cu radioizotop utilizat pentru fiecare analiză a determinat clasa analogului nucleotidic ecranat. Concentrațiile de limitare a NTP natural sunt 20, 10, 2 și 1 μM pentru ATP, CTP, UTP și GTP respectiv. Raportul molar dintre un-radiomarcant: PNT radiomarcant a fost în intervalul de 100-400: 1.

[00203] Reacțiile au fost incubate la 30°C timp de 90 minute apoi reperat pe hârtie de filtru DE81. Filtrele au fost uscate la aer, spălate cu 0,125 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3x), apă (1x) și EtOH (1x), apoi uscate la aer înainte de a fi expuse la un generator de imagini pe fosfor Typhoon și radioactivitatea a fost măsurată cu un Typhoon Trio (GE Healthcare, Piscataway NJ). Valorile IC<sub>50</sub> au fost calculate pentru inhibitori prin ajustarea datelor din GraphPad Prism cu un răspuns la doză sigmoidal cu ecuație de înclinație variabilă, fixarea valorilor Ymax și Ymin la 100% și 0%. IC<sub>50</sub> pentru ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogen trifosfat (Compusul 8) a fost determinată să fie 2,8 μM.

[00204] Analiza infecției gripale a celulelor epiteliale traheale/bronșice umane normale (EC<sub>50</sub>)

[00205] Celulele epiteliale traheale/bronșice umane normale (Lonza, Basel Elveția) sunt însămânțate pe plăci cu 384 de godeuri la o densitate de 4000 celule pe godeu în mediu BEGM suplimentat cu factori de creștere (Lonza, Basel Elveția). Mediul este îndepărtat a doua zi, iar celulele sunt spălate de trei ori cu 100 μL de RPMI + 1% BSA (RPMI-BSA). 30 μL de RPMI-BSA se adaugă la celule după aceea. Compușii se diluează serial de 3 ori în DMSO și 0,4 μL de diluții de compus sunt ștanțate pe plăci. Virus gripal A HK/8/68 (Advanced Biotechnology Inc, Columbia, MD, 13,5 MOI), PC/1/73 (ATCC Manassas, VA, 0,3 MAI) și virus gripal B B/Lee/40 ((ATCC Manassas, VA, 10 MOI) se adaugă la celule în 10 μL de mediu RPMI-BSA suplimentat cu 8 ug/mL de tripsină (Worthington, Lakewood, NJ). După o incubare de cinci zile, 40 μL de tampon conținând 66 mM Mes pH 6,5, 8 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,5% NP-40 și 100 μM de substrat de neuraminidază hidrat de sare de sodiu a acidului (2'-(4-Metilumbeliferil)-α-DN-acetilneuraminic, Sigma Aldrich, St. Luis, MO) se adaugă la celule. Fluorescența produsului de hidroliză este citită utilizând excitația la 360 nm și emisia la 450 nm după o incubare de 1 oră la 37°C. Valorile EC<sub>50</sub> sunt calculate prin regresia neliniară a seturilor de date multiple.

[00206] Următorul tabel rezumă EC<sub>50</sub> determinate prin această analiză:

Compus	Valoarea EC <sub>50</sub> a virusului gripal A PC/1/73	Valoarea EC <sub>50</sub> a virusului gripal B Lee/40
19	30μM	36μM
18	>200μM	>200μM
12	>100μM	>100μM
10	0,9μM	0,9μM
7	27μM	37μM
6	21μM	51μM

[00207] În timp ce invenția a fost descrisă cu referire la diferite exemple de realizare și tehnici specifice și preferate, se va înțelege că ele nu intenționează să limiteze invenția la aceste exemple de realizare. Un specialist în domeniu va înțelege că multe variante și modificări pot fi făcute nemodificând totodată esența și scopul invenției. Invenția este destinată să acopere toate alternativele, modificările și echivalentele, care pot fi incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții.



## Surse bibliografice:

1. Memoli et al., *Drug Discovery Today* 2008, 13, 590- 595
2. Hedlund et al., *Viruses* 2010, 2, 1766-1781
3. *Carbohydrate Research* 2001, 331 (1), 77-82;
4. *Nucleosides & Nucleotides* 1996, 15 (1-3), 793-807;
5. *Tetrahedron Letters* 1994, 35 (30), 5339-42; *Heterocycles* 1992, 34 (3), 569-74;
6. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30;
7. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38;
8. Cererea WO2000056734 publicată 28.09.2000
9. *Organic Letters* 2001, 3 (6), 839-842;
10. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936;
11. *J. Med. Chem.* 1986, 29 (11), 2231 – 5
12. Cererea WO2008089105 publicată 24.07.2008
13. Cererea WO2008141079 publicată 20.11.2008
14. Cererea WO2009132123 publicată 29.10.2009
15. Cererea WO2010002877 publicată 07.01.2010
16. Cererea WO2009132135 publicată 29.10.2009
17. Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), deosebit detaliat capitolele 1, 3, 4, 6, 7, and 9
18. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), în mod deosebit volumele 13, 14, 16, 19, and 28; *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566
19. „Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991
20. Bundgaard, Hans, „Design and Application of Prodrugs” in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191
21. de Farquhar et al., (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324
22. Brevetul US 4816570 (A) publicat 1989-03-28
23. Brevetul US 4968788 (A) publicat 1990-11-06
24. Brevetul US 5663159 (A) publicat 1997-09-02
25. Brevetul US 5792756 (A) publicat 1998-08-11
26. „Handbook of Pharmaceutical Excipients” (1986)
27. Remington’s Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)
28. Denyer, J. *Medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1 -S10
29. US Pharmacopoeia Capitolul 601
30. Brevetul US 5458135 (A) publicat 1995-10-17
31. Brevetul US 5740794 (A) publicat 1998-04-21
32. Brevetul US 5775320 (A) publicat 1998-07-07
33. Brevetul US 5785049 (A) publicat 1998-07-28
34. Brevetul US 3906950 (A) publicat 1975-09-23
35. Brevetul US 4013075 (A) publicat 1977-03-22
36. Brevetul US 4069819 (A) publicat 1978-01-24
37. Brevetul US 4995385 (A) publicat 1991-02-26
38. Brevetul US 5522385 (A) publicat 1996-06-04
39. Brevetul US 4668218 (A) publicat 1987-05-26
40. Brevetul US 4667668 (A) publicat 1987-05-26
41. Brevetul US 4805811 (A) publicat 1989-02-21
42. Brevetul US 5388572 (A) publicat 1995-02-14
43. Brevetul US 5261538 (A) publicat 1993-11-16
44. Brevetul US 5544647 (A) publicat 1996-08-13
45. Brevetul US 5622163 (A) publicat 1997-04-22
46. Brevetul US 4955371 (A) publicat 1990-09-11
47. Brevetul US 3565070 (A) publicat 1971-02-23
48. Brevetul US 3361306 (A) publicat 1968-01-02

49. Brevetul US 6116234 (A) publicat 2000-09-12
50. Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950
51. Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985
52. Goodman and Gilman, 10th edition, 2001
53. Kuzik, J. Pediatrie 2007, 266