

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11)

2 842 079⁽¹³⁾ C1

(51) МПК
C07D 271/07 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 271/07 (2025.01); A61K 31/4245 (2025.01); A61P 31/12 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024127212, 13.09.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.09.2024

Дата регистрации:
19.06.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.09.2024

(45) Опубликовано: 19.06.2025 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

630090, г. Новосибирск, пр-кт Академика
Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН, Емельяновой
Е.Б.

(72) Автор(ы):

Семенов Артем Валерьевич (RU),
Байков Сергей Валентинович (RU),
Солдатова Наталья Сергеевна (RU),
Боярский Вадим Павлович (RU),
Постников Павел Сергеевич (RU),
Овчинникова Алёна Сергеевна (RU),
Одношевский Дмитрий Александрович (RU),
Пьянков Олег Викторович (RU),
Бормотов Николай Иванович (RU),
Шишкина Лариса Николаевна (RU),
Серова Ольга Алексеевна (RU),
Яровая Ольга Ивановна (RU),
Салахутдинов Нариман Фаридович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии
наук (НИОХ СО РАН) (RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Санкт-Петербургский
государственный университет" (СПбГУ)
(RU),
Федеральное бюджетное учреждение науки
"Государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии "Вектор"
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия
человека (ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор"
Роспотребнадзора) (RU),
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Национальный
исследовательский Томский
политехнический университет" (ТПУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2794763 C1, 24.04.2023. WO

R U 2 8 4 2 0 7 9 C 1

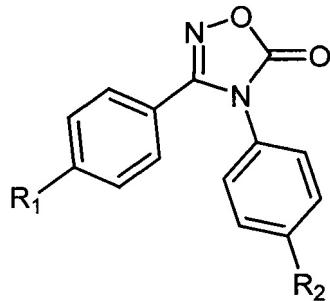
R U
2 8 4 2 0 7 9 C 1

2005086871 A2, 22.09.2005. RU 2768865 C2,
25.03.2022. Soldatova N.S. et al. Copper-Catalyzed
Selective N-Arylation of Oxadiazolones by
Diaryliodonium Salts. Advanced Synthesis &
Catalysis, 2021, 363(14), p.3566-3576. Istvan J.
Enyedy et al. Discovery of Substituted 3,4-
Diphenyl-thiazoles as a Novel Class of
Monoamine (см. прод.)

(54) N-арилированные производные оксадиазолонов, используемые в качестве ингибиторов широкого спектра ортопоксивирусов

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активным соединениям формулы 1a-g, где R₁=Cl, R₂=I (1a); R₁=Cl, R₂=NO₂ (1b); R₁=Br, R₂=Br (1c); R₁=Br, R₂=NO₂ (1d); R₁=I, R₂=Cl (1e); R₁=I, R₂=NO₂ (1f); R₁=CF₃, R₂=NO₂ (1g). Соединения 1a-g могут быть использованы в качестве ингибиторов репродукции ортопоксивирусов и могут быть применены при создании антиортопоксивирных препаратов в медицине, вирусологии и фармакологии. 1 ил., 4 табл., 2 пр.



1a-g

(56) (продолжение):

Transporter Inhibitors through 3-D Pharmacophore Search Using a New Pharmacophore Model Derived from Mazindol. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12, p.1775-1778.

R U 2 8 4 2 0 7 9 C 1

RU 2842079 C1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 842 079

(13) C1

(51) Int. Cl.

C07D 271/07 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 271/07 (2025.01); A61K 31/4245 (2025.01); A61P 31/12 (2025.01)

(21)(22) Application: 2024127212, 13.09.2024

(24) Effective date for property rights:
13.09.2024

Registration date:
19.06.2025

Priority:

(22) Date of filing: 13.09.2024

(45) Date of publication: 19.06.2025 Bull. № 17

Mail address:
630090, g. Novosibirsk, pr-k Novosibirsk, pr-k Akademika
Lavrenteva, 9, NIOKH SO RAN, Emelyanovoj
E.B.

(72) Inventor(s):

Semenov Artem Valerevich (RU),
Bajkov Sergej Valentinovich (RU),
Soldatova Natalya Sergeevna (RU),
Boyarskij Vadim Pavlovich (RU),
Postnikov Pavel Sergeevich (RU),
Ovchinnikova Alena Sergeevna (RU),
Odnoshevskij Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Pyankov Oleg Viktorovich (RU),
Bormotov Nikolaj Ivanovich (RU),
Shishkina Larisa Nikolaevna (RU),
Serova Olga Alekseevna (RU),
Yarovaya Olga Ivanovna (RU),
Salakhutdinov Nariman Faridovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Novosibirskij institut
organicheskoy khimii im. N.N. Vorozhtsova
Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii nauk
(NIOKH SO RAN) (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Sankt-Peterburgskij
gosudarstvennyj universitet" (SPbGU) (RU),
Federalnoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki
"Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr virusologii i
biotekhnologii "Vektor" Federalnoj sluzhby po
nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i
blagopoluchiya cheloveka (FBUN GNTs VB
"Vektor" Rospotrebnadzora) (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Natsionalnyj issledovatelskij
Tomskij politekhnicheskij universitet" (TPU)
(RU)

(54) N-ARYLATED OXADIAZOLONE DERIVATIVES USED AS BROAD-SPECTRUM INHIBITORS OF
ORTHOPHOXVIRUSES

(57) Abstract:

FIELD: medical science.

SUBSTANCE: invention relates to chemistry and

RU 2842079 C1

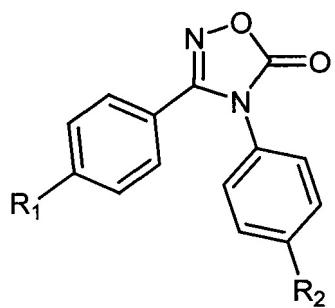
R U 2 8 4 2 0 7 9 C 1

R U 2 8 4 2 0 7 9 C 1

medicine, specifically to biologically active compounds of formula 1a-g, where R₁=Cl, R₂=I (1a); R₁=Cl, R₂=NO₂ (1b); R₁=Br, R₂=Br (1c); R₁=Br, R₂=NO₂ (1d); R₁=I, R₂=Cl (1e); R₁=I, R₂=NO₂ (1f); R₁=CF₃, R₂=NO₂ (1g).

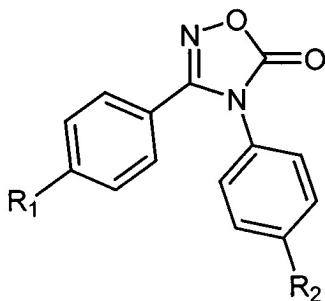
EFFECT: compounds 1a-g can be used as orthopoxvirus reproduction inhibitors and can be used when producing anti-orthopoxvirus preparations in medicine, virology and pharmacology.

1 cl, 1 dwg, 4 tbl, 2 ex



1a-g

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к противовирусным средствам, конкретно, к соединениям общей формулы 1a-g:



1a-g,

где R₁=Cl, R₂=I 1a; R₁=Cl, R₂=NO₂ 1b; R₁=Br, R₂=Br 1c; R₁=Br, R₂=NO₂ 1d; R₁=I, R₂=Cl

15 1e; R₁=I, R₂=NO₂ 1f; R₁=CF₃, R₂=NO₂ 1g. Соединения 1a-g могут использоваться в качестве ингибиторов репродукции ортопоксивирусов и могут быть применены при создании антиортопоксивирных препаратов в медицине, вирусологии и фармакологии.

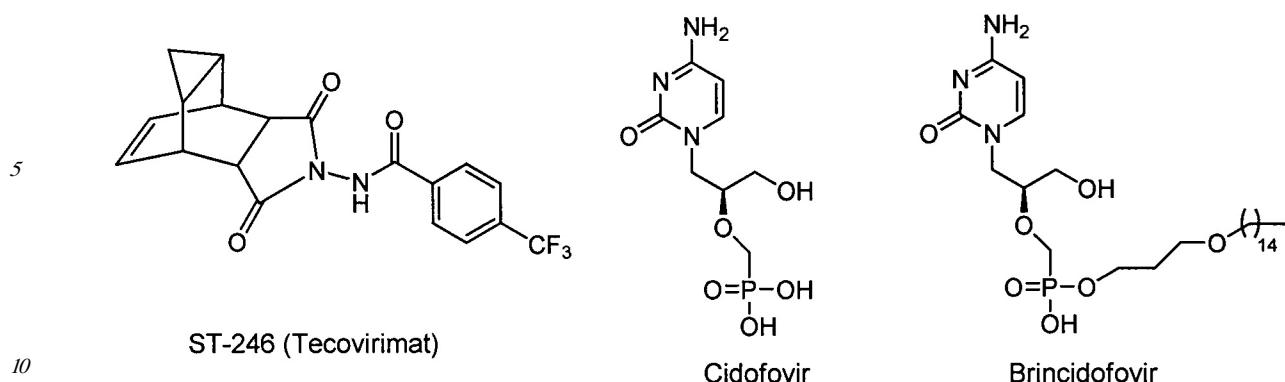
Благодаря программе глобальной ликвидации вирус натуральной оспы (ВНО) был элиминирован из окружающей среды. При этом в связи с прекратившейся с 1980 г.

20 всеобщей вакцинацией против ВНО в настоящее время более половины населения Земли лишено противооспенного иммунитета. Вместе с тем, угроза возникновения оспы существует, поскольку невозможно исключить наличие нелегального хранения ВНО и преднамеренного использования против населения природных или рекомбинантных штаммов ВНО, а также распространения ВНО из мерзлотных грунтов с останками 25 умерших от оспы. Кроме того, опасность для человека представляют и другие ортопоксивиры, например, вирусы оспы обезьян и оспы коров, которые циркулируют в популяциях животных, эволюционируют, распространяются и периодически вызывают вспышки заболеваний среди людей.

30 В настоящее время в США зарегистрирован один лекарственный химиопрепарат Tecovirimat (TPOXX), разрешенный для профилактики и лечения натуральной оспы, созданный на основе химического соединения ST-246 [FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox. FDA News Release. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm613496.htm>. 13.07.2018]. Препарат ST-246 был разработан SIGA Technologies Inc. (США). Мишенью ST-246 является 35 высококонсервативный вирусный белок p37, присутствующий во всех ортопоксивирах.

Кроме того, другой современный, эффективный и биодоступный при пероральном введении противовирусный химический препарат - CMX001 (Brincidofovir), являющийся модификацией химиопрепарата Cidofovir, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения оспы [FDA 40 approves drug to treat smallpox // FDA. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-smallpox>. 04.06.2021]. Механизм действия CMX001 отличается от механизма действия ST-246 и проявляется в ингибировании репликации вирусной ДНК.

45 Препарат CMX001 представляет собой липофильный нуклеотидный аналог Цидофовира (Cidofovir CDV). CDV (Vistide®) является противовирусным препаратом, используемым для лечения цитомегаловирусного ретинита, и проявляет активность в летальных моделях поксивирной инфекции с использованием мышей и обезьян. Кроме того, Cidofovir имеет низкую пероральную биодоступность и может быть токсичным для почек.



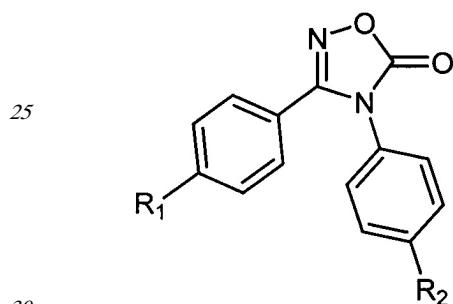
В заявляемых соединениях, также как в препарате цидофовир, присутствует гетероциклический остаток, а также отсутствует липофильный линкер. Таким образом, наиболее близким к заявляемым соединениям - прототипом, является Цидофовир.

Недостатком указанного препарата является невысокая активность в отношении вируса осповакцины.

Задачей изобретения является создание нового класса эффективных ингибиторов репродукции вирусов из рода Orthopoxvirus.

Технический результат: расширение ассортимента ингибиторов репродукции широкого спектра ортопоксвирусов.

Поставленная задача решается новыми соединениями общей формулы 1a-g, обладающими выраженными свойствами ингибиторов репродукции ортопоксвирусов.



1a-g,

где $R_1=Cl$, $R_2=I$ 1a; $R_1=Cl$, $R_2=NO_2$ 1b; $R_1=Br$, $R_2=Br$ 1c; $R_1=Br$, $R_2=NO_2$ 1d; $R_1=I$, $R_2=Cl$ 1e; $R_1=I$, $R_2=NO_2$ 1f; $R_1=CF_3$, $R_2=NO_2$ 1g.

Соединения общей формулы 1, после проведения углубленных фармакологических исследований, могут использоваться как в чистом виде, так и в качестве компонента новых, низкотоксичных высокоэффективных против вируса осповакцины, лекарственных форм.

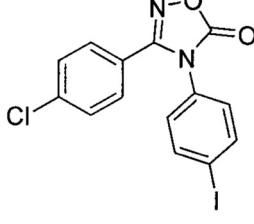
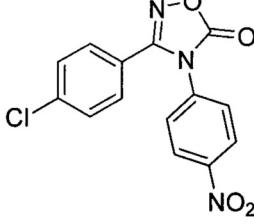
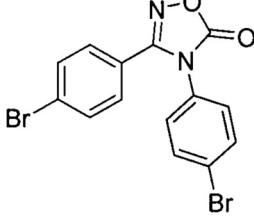
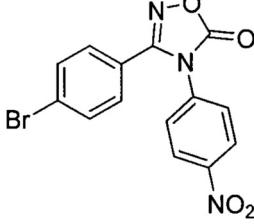
Синтез соединений 1a-g может быть осуществлен по схеме на Фиг. 1. Арилирование 1,2,4-оксадиазол-5(4H)-онов 3a-d, получаемых из соответствующих амидоксимов 2a-d, соответствующими диарилиодониевыми солями привело к образованию целевых продуктов 1a-g.

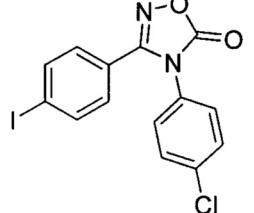
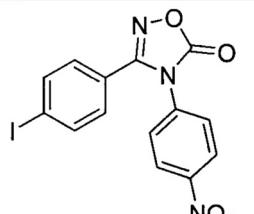
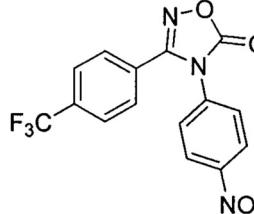
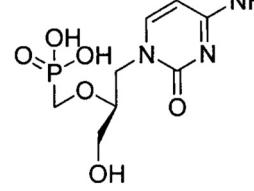
Реагенты и условия: (i) $NH_2OH \cdot HCl$, $NaHCO_3$, $EtOH/H_2O$, кипячение; (ii) этилхлорформиат, Et_3N , DCM, $0^\circ C$; (iii) $NaOH$, DMSO, $25^\circ C$; (iv) CuI , Et_3N , 1,2-дихлорэтан, $60^\circ C$.

Цитотоксичность и противовирусную активность синтезированных производных в отношении ортопоксвирусов оценивали с использованием адаптированного

5 колориметрического метода в культуре клеток Vero [Селиванов Б.А., Тихонов А.Я.,
Беланов Е.Ф., Бормотов Н.И., Кабанов А.С., Мазурков О.Ю., Серова О.А., Шишкина
Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н. Синтез и противовирусная активность 1-арил-3-{3,5-диоксо-4-азатетрацикло-[5.3.2.0_{2,6}.0_{8,10}]додец-11-ен-4-ил}мочевин. Химико-
фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. №6. С. 13-17]. В качестве положительного
10 контроля использовался коммерчески доступный препарат Cidofovir (Heritage Consumer
Products, LLC, США). По результатам колориметрического анализа рассчитывали 50%
цитотоксическую концентрацию (CC_{50} в μM) и 50% вирус-ингибирующую (эффективную)
концентрацию (IC_{50} в μM) препаратов. По соотношению 50% цитотоксической и
эффективной концентраций определяли индекс селективности (SI) препарата в отношении
вируса: $SI = CC_{50}/IC_{50}$ (таблицы 1, 2, 3 и 4).

15 Таблица 1 – Показатели противовирусной активности соединений в отношении вируса
осповакцины (BOB)

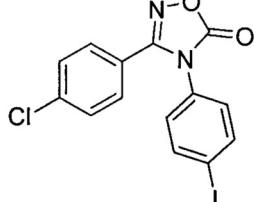
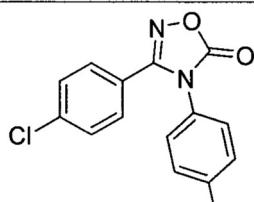
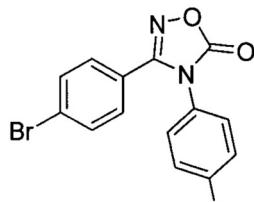
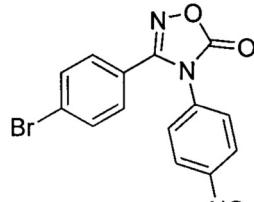
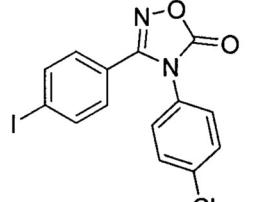
Соединение	Структура	CC_{50} , μM	IC_{50} , μM	SI
20 1a		>753	0.12	6383
25 1b		>944	0.04	23077
30 1c		>760	0.048	15842
35 1d		>828	0.12	6977

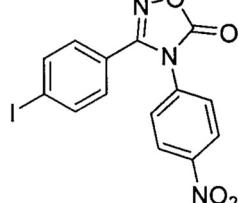
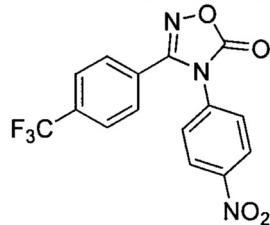
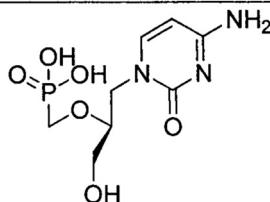
5	1e		>753	0.26	2913
10	1f		>992	0.027	36909
15	1g		>854	0.017	50000
20	Цидофовир		>1074	15.19	>70.70

30 Примечание:

СС₅₀ - цитотоксическая концентрация препарата, при которой разрушается 50 % клеток в неинфицированном монослое;IC₅₀ – вирус-ингибирующая концентрация препарата, при которой не разрушается 50 % клеток в инфицированном монослое;SI – индекс селективности препарата (СС₅₀/IC₅₀).

Таблица 2 – Показатели противовирусной активности соединений в отношении вируса оспы коров (BOK)

Соединение	Структура	CC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI
1a		>753	14.21	53
1b		>944	3.82	247
1c		>760	NA	-
1d		>828	0.65	1282
1e		>753	45.91	16

5	1f		>992	0.23	4274
10	1g		>854	0.37	2273
15	Цидофовир		>1074	15.19	>70.70

Примечание:

CC₅₀ - цитотоксическая концентрация препарата, при которой разрушается 50 % клеток в неинфицированном монослое;

IC₅₀ – вирус-ингибирующая концентрация препарата, при которой не разрушается 50 % клеток в инфицированном монослое;

SI – индекс селективности препарата (CC₅₀/IC₅₀).

NA – нет активности.

30

35

40

45

Таблица 3 – Показатели противовирусной активности соединений в отношении вируса оспы мышей (эктромелии, ВЭ)

5

10

15

20

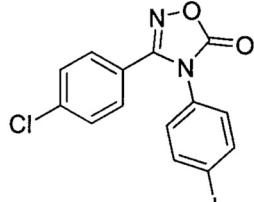
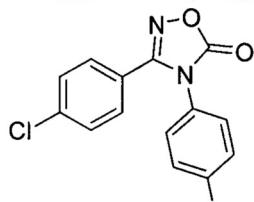
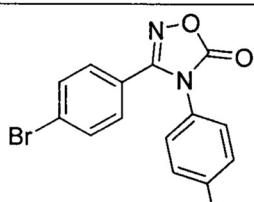
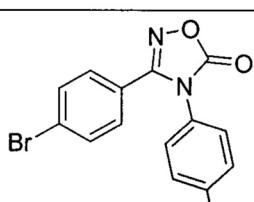
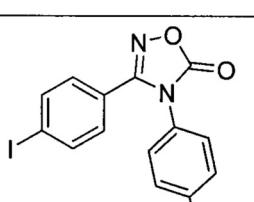
25

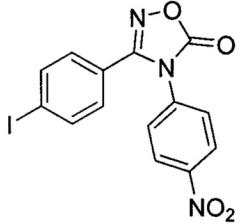
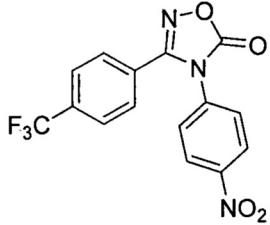
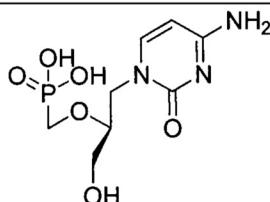
30

35

40

45

Соединение	Структура	CC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI
1a		>753	13.95	54
1b		>944	8.08	117
1c		>760	5.55	136
1d		>828	0.53	1571
1e		>753	26.95	28

5	1f		>992	0.16	6060
10	1g		>854	0.080	10714
15	Цидофовир		>1074	15.19	>70.70

Примечание:

CC₅₀ - цитотоксическая концентрация препарата, при которой разрушается 50 % клеток в неинфицированном монослое;

IC₅₀ – вирус-ингибирующая концентрация препарата, при которой не разрушается 50 % клеток в инфицированном монослое;

SI – индекс селективности препарата (CC₅₀/IC₅₀);

NA – нет активности.

30

35

40

45

Таблица 4 – Показатели активности соединений в отношении вируса натуральной оспы (ВНО)

5

10

15

20

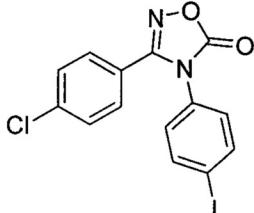
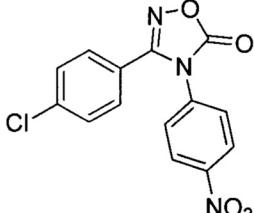
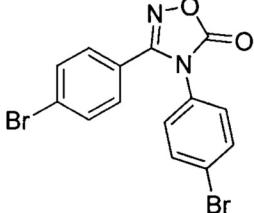
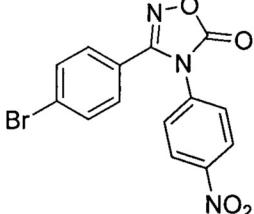
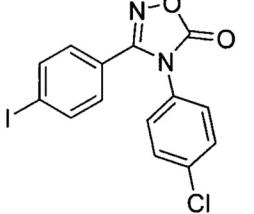
25

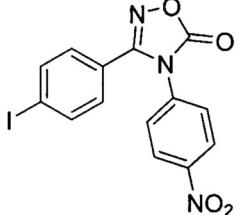
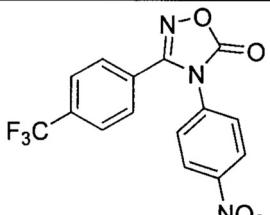
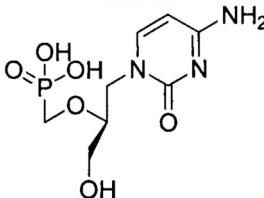
30

35

40

45

Соединение	Структура	CC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI
1a		>753	0.44	1724
1b		>944	3.42	276
1c		>760	0.104	7342
1d		>828	0.62	1339
1e		>753	0.96	783

5	1f		>992	0.28	3561
10	1g		>854	0.043	20000
15	Цидофовир		>1074	15.19	>70.70

Примечание:

СС₅₀ - цитотоксическая концентрация препарата, при которой разрушается 50 % клеток в неинфицированном монослое;

IC₅₀ – вирус-ингибирующая концентрация препарата, при которой не разрушается 50 % клеток в инфицированном монослое;

SI – индекс селективности препарата (СС₅₀/IC₅₀);

Таким образом, все заявленные соединения (1a-g) в микромолярных концентрациях обладают противовирусной активностью в отношении вирусов осповакцины, оспы коров, оспы мышей (эктромелии), включая вирус натуральной оспы, при этом в случае вируса осповакцины соединения 1b, c, f, g и в случае вируса натуральной оспы соединение 1g обладают противовирусной активностью в наномолярных концентрациях.

Спектральные исследования выполнены в Научном Парке Санкт-Петербургского государственного университета. Спектры ЯМР (¹H, ¹³C и ¹⁹F) регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 при комнатной температуре (¹H: 400 МГц, ¹³C: 101 МГц, ¹⁹F: 376 Мгц). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителя - хлороформа (¹H 7.26, ¹³C 77.16 м.д.) и ДМСО (¹H 2.50, ¹³C 39.52 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения были записаны на спектрометре Bruker micrOTOF с ионизацией электрораспылением (ESI), в качестве растворителя использовался метанол. Прибор работал в режиме регистрации положительных ионов с диапазоном m/z 50-3000. Температуры плавления были измерены на аппарате Stuart SMP30. Разделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40-63 μ, Masherey-Nagel). Растворители и исходные реагенты были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Протекание реакций контролировалось с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

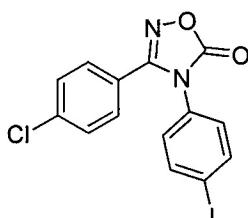
Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

Общая синтетическая методика для соединений 1a-g

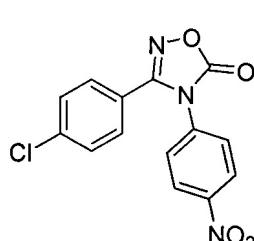
Раствор триэтиламина (0.104 мл, 0.75 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) добавляли к смеси соответствующего 1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она 3a-g (0.25 ммоль), диарилиодониевой соли (0.375 ммоль) и CuI (10% мол.) в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали 5 до 60°C и перемешивали в течение 24 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (1:0→3:1 по объему).

4-(4-иодофенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1a



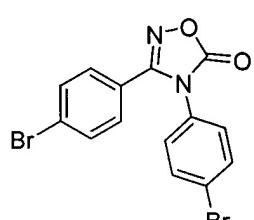
Выход 65%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.92-7.00 (м, 2H), 7.30 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.39 (д, J=7.4 Гц, 2H), 7.75-7.83 (м, 2H). ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 95.8 с, 121.6 с, 128.8 с, 129.9 с, 130.1 с, 131.9 с, 139.2 с, 139.7 с, 156.8 с, 158.1 с. Тпл.=173-174°C. Найдено: 20 m/z 420.9224 [M+Na]⁺ C₁₄H₈ClIN₂NaO₂⁺. Вычислено: M=420.9211.

4-(4-нитрофенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1b



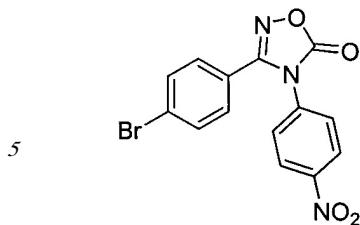
Выход 57%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.30 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.42 (д, J=8.4 Гц, 4H), 8.32 (д, J=8.4 Гц, 2H). ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 120.9 с, 125.3 с, 127.3 с, 129.6 с, 130.0 с, 137.1 с, 139.3 с, 147.9 с, 156.2 с, 157.2 с. Тпл.=181-182°C. Найдено: m/z 340.1021 [M+Na]⁺ C₁₄H₈ClN₃NaO₄⁺. Вычислено: M=340.0096.

4-(4-бромфенил)-3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1c



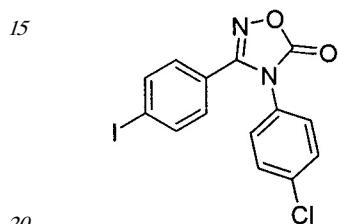
Выход 47%. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H). ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 121.6 с, 123.9 с, 127.1 с, 128.2 с, 129.6 с, 130.7 с, 132.6 с, 133.3 с, 156.4 с, 157.7 с. Тпл.=187-188°C. Найдено: 45 m/z 416.8844 [M+Na]⁺ C₁₄H₈Br₂N₂NaO₂⁺. Вычислено: M=416.8845.

4-(4-нитрофенил)-3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1d



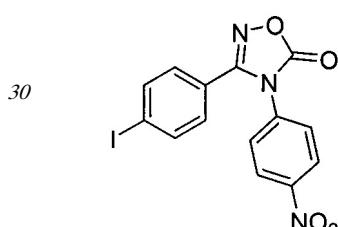
Выход 87%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 7.23 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.59 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 8.33 (д, $J=8.8$ Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 121.3 с, 125.4 с, 127.3 с, 127.7 с, 129.7 с, 133.0 с, 137.0 с, 147.9 с, 156.3 с, 157.2 с. Тпл.=185-186°C. Найдено: m/z 361.9765 [M+H] $^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}_4^+$. Вычислено: M=361.9771.

4-(4-хлорфенил)-3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1е



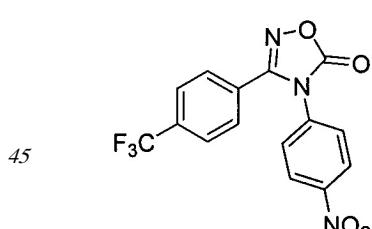
Выход 50%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 7.03-7.10 (м, 2H), 7.13-7.20 (м, 2H), 7.40-7.48 (м, 2H), 7.73-7.78 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 99.5 с, 122.3 с, 128.1 с, 129.6 с, 130.3 с, 130.4 с, 136.0 с, 138.6 с, 156.8 с, 157.9 с. Тпл.=183-184°C. Найдено: m/z 398.9394 [M+H] $^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClIN}_2\text{O}_2^+$. Вычислено: M=398.9392.

4-(4-нитрофенил)-3-(4-иодфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1f



35 Выход 48%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 7.04-7.11 (м, 2H), 7.39-7.46 (м, 2H), 7.76-7.83 (м, 2H), 8.29-8.36 (м, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 99.9 с, 121.9 с, 125.3 с, 127.3 с, 129.6 с, 137.1 с, 138.9 с, 147.9 с, 156.5 с, 157.2 с. Тпл.=199-201°C. Найдено: m/z 431.9446 [M+Na] $^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{IN}_3\text{O}_4\text{Na}^+$. Вычислено: M=431.9452.

40 4-(4-нитрофенил)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он 1g



Выход 45%. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 7.46 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.54 (д, $J=7.8$ Гц,

2H), 7.74 (д, J=7.8 Гц, 2H), 8.35 (д, J=8.5 Гц, 2H). ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): 123.1 (д, J=273 Гц), 125.3 с, 125.9 с, 126.5 (к, J=3.6 Гц), 128.8 с, 134.4 (д, J=8.5 Гц), 136.7 с, 147.9 с, 155.8 с, 156.9 с. ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3 , δ, м.д.): -63.35 с. Тпл.=170-172°C. Найдено:

⁵ m/z 374.0337 [M+Na]⁺ $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4^+$. Вычислено: M=374.0359.

Пример 2

Определение противовирусного действия соединений 1а-г в отношении вирусов осповакцины (штамм Копенгаген), оспы коров (штамм Гришак), оспы мышей (эктромелии, штамм K-1) и вируса натуральной оспы (штамм India3a) в культуре клеток *Vero*

В работе были использованы типичные представители ортопоксвирусов - вирус осповакцины (штамм Копенгаген), вирус оспы коров (штамм Гришак), вирус эктромелии (оспы мышей, штамм K-1) и вирус натуральной оспы (штамм India3a), полученные из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Роспотребнадзора.

Вирусы нарабатывали в культуре клеток *Vero*. Концентрацию вирусов в культуральной жидкости определяли путем титрования методом бляшек в культуре клеток *Vero*, рассчитывали и выражали в десятичных логарифмах бляшко-образующих единиц в 1 мл (1g БОЕ/мл). Концентрация вирусов в использованных в работе образцах составляла от 5,6 до 6,1 1g БОЕ/мл. Наработанные и использованные в работе серии вирусов с указанным титром хранили при -70°C.

Оценку противовирусной эффективности препаратов проводили по адаптированной и модифицированной методике [Селиванов Б.А., Тихонов А.Я., Беланов Е.Ф., Бормотов Н.И., Кабанов А.С., Мазурков О.Ю., Серова О.А., Шишкина Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н. Синтез и противовирусная активность 1-арил-3-{3,5-диоксо-4-азатетрацикло-[5.3.2.02,6.08,10]додец-11-ен-4-ил}мочевин // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. №6. С. 13-17]. В качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступный препарат Цидофовир (Cidofovir, Vistide) производства Gilead Sciences Inc. (США).

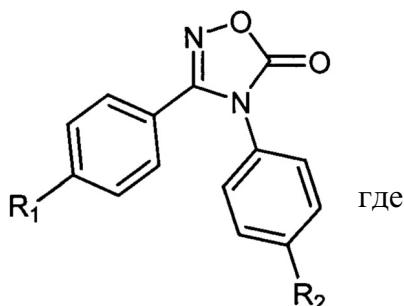
В лунки 96-луночных планшетов, содержащих монослой клеток *Vero* в 100 мкл среды DMEM с 2% эмбриональной сыворотки, сначала вносили по 50 мкл серийных разведений исследуемых соединений, а потом - по 50 мкл разведения ортопоксвируса в дозе 1000 БОЕ/лунку. Токсическая активность соединений определялась по гибели клеток под воздействием препарата в лунках планшета, в которые вирус не вносили. В качестве контролей использовали монослои клеток в лунках планшета, в которые вносили вирус без соединений (контроль вируса) и монослои клеток в лунках, в которые не вносили ни вирус, ни соединения (контроль культуры клеток). После инкубирования в течение 4 сут монослои клеток окрашивали витальным красителем нейтральным красным в течение 2 ч. После удаления красителя и отмычки лунок от его несвязавшейся фракции добавляли лизирующий буфер. Количество красителя, адсорбированного живыми клетками монослоя, оценивали по оптической плотности (ОП), которая является показателем количества неразрушенных под влиянием вируса клеток в монослое. ОП измеряли на спектрофотометре Emax (Molecular Devices, США) при длине волн 490 нм. Учет результатов проводили с использованием планшетного спектрофотометра Emax и программы SoftMax 4.0 (Molecular Devices, США), которая автоматически рассчитывала 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50} в μM) и 50% вирус-ингибирующую (эффективную) концентрацию (IC_{50} в μM) препаратов. По соотношению

50% цитотоксической и эффективной концентраций определяли индекс селективности (SI) препарата в отношении вируса: $SI=CC_{50}/IC_{50}$ (таблицы 1, 2, 3 и 4).

(57) Формула изобретения

5 N-арилированные производные оксадиазолонов общей формулы 1a-g:

10



15

1a-g,1a R₁=Cl, R₂=I;1b R₁=Cl, R₂=NO₂;1c R₁=Br, R₂=Br;

20

1d R₁=Br, R₂=NO₂;1e R₁=I, R₂=Cl;1f R₁=I, R₂=NO₂;1g R₁=CF₃, R₂=NO₂,

25

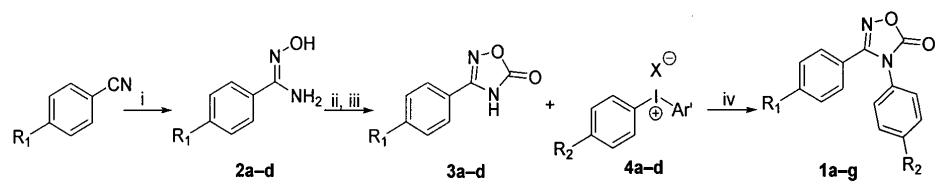
используемые в качестве ингибиторов репродукции ортопоксвирусов.

30

35

40

45



Фиг. 1