

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035401**

(13) **B1**

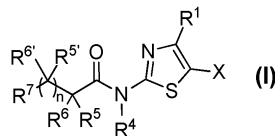
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.08</p> <p>(21) Номер заявки
201892246</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2017.04.05</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 277/54 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
C07F 9/44 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОТИАЗОЛА, ПОЛУЧЕННЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- | | |
|--|-------------------------------------|
| <p>(31) 16000787.8</p> <p>(32) 2016.04.06</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2019.04.30</p> <p>(86) PCT/EP2017/058077</p> <p>(87) WO 2017/174640 2017.10.12</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИННОВЕЙТИВ МОЛЕКЬЮЛЗ ГМБХ
(DE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Клейманн Геральд, Геге Кристиан
(DE)</p> <p>(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)</p> | <p>(56) US-A1-2004006076</p> |
|--|-------------------------------------|

(57) Изобретение касается новых соединений, имеющих формулу (I)



способа их получения и их применения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве противовирусных лекарственных средств.

035401
B1

035401
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается новых соединений, способа их получения и их применения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве противовирусных лекарственных средств.

Введение

Пандемии вирусных инфекций преследовали человечество с древних времен, вызывая кожно-слизистые инфекции, такие как герпес на губах и генитальный герпес. Симптомы заболевания часто осложняют повседневную жизнь, и иногда инфекции вируса простого герпеса (ВПГ) являются причиной опасных для жизни (энцефалит) или ухудшающих зрение заболеваний (кератит), особенно у новорожденных, пожилых людей и пациентов с иммунодефицитом, таких как пациенты после трансплантаций, или пациенты с раковыми заболеваниями, или пациенты с врожденным синдромом иммунодефицита или иммунодефицитным заболеванием. После инфекции альфа-герпесвирусы пожизненно присутствуют в нейронах хозяина в латентной форме, периодически повторно активируются и часто приводят к значительному психосоциальному стрессу у пациента. В настоящее время от этого нет лекарств.

На данный момент вакцины, интерлейкины, интерфероны, терапевтические белки, антитела, иммуномодуляторы и низкомолекулярные лекарства со специфическим или неспецифическим действием уступают или по эффективности, или по требуемому профилю безопасности и не могут заменить нуклеозидные лекарственные средства ацикловир, валацикловир и фамцикловир в качестве препаратов первого выбора.

Известные тиазолиламиды на данный момент являются наиболее мощными лекарственными средствами в стадии разработки. Эти противовирусные средства имеют новый механизм действия и демонстрируют низкий уровень резистентности *in vitro* и более высокую эффективность на моделях животных по сравнению с нуклеозидными лекарственными средствами, однако исследования затруднены ввиду активности в отношении нецелевой карбоангидразы и необычного фармакокинетического профиля.

В настоящем изобретении описаны новые противовирусные соединения, характеризующиеся отсутствием (или, по меньшей мере, значительным снижением) активности в отношении карбоангидразы, демонстрирующие улучшенную растворимость и подходящий фармакокинетический профиль для применения в качестве лекарственного средства.

Предшествующий уровень техники

2-Аминотиазол-5-сульфонамиды известны из публикации C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455. Кроме того, в German Offenlegungsschrift 2101640 описаны N-тиазол-2-ил-амиды и -мочевины, обладающие гербицидным действием.

WO 97/24343 касается производных фенилтиазола, обладающих противо-герпесвирусными свойствами.

WO 99/42455 также касается производных фенилтиазола, обладающих противо-герпесвирусными свойствами.

WO 99/47507 касается производных 1,3,4-тиадиазолов, обладающих противо-герпесвирусными свойствами.

WO 01/47904 (A1) и соответствующий US 2004/0006076 касаются тиазолиламидов, обладающих противо-герпесвирусными свойствами.

WO 2003/000259 касается местного применения тиазолиламидов.

WO 2004060860 (A2) касается способа подавления репликации вируса герпеса.

WO 02/20014 (A1) касается неконкурентных ингибиторов геликаза-праймазы.

WO 02/12211 (A1) касается обратных производных тиазолиламида.

WO 00/53591 (A1) касается производных тиазолилмочевины и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 03/000260 (A1) касается тиазолиламидов и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 01/96874 (A1) и EP 1319185 (A1) касаются способа идентификации соединений, обладающих противо-герпесвирусным действием.

WO 2004/015416 касается способов идентификации средств, обладающих противомикробным действием.

WO 03/007946 касается вторичных производных 1,3-тиазол-5-ил сульфонамида и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 00/76966 касается производных индолиниламида.

DE 19959958 касается новых амидных производных 2-уреидотиазол-5-сульфоновой кислоты, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно против инфекций простого герпеса.

DE 10210319 касается новых производных тиазол-5-сульфонамида, которые могут применяться для лечения вирусных инфекций у людей и животных, особенно инфекций простого герпеса или цитомегаловируса у людей.

DE 10129717 касается комбинированного препарата, содержащего нуклеозидное соединение и производное 5-сульфонил-2-фенилацетамидотиазола, который может применяться в качестве противовирус-

ного средства, эффективного против вирусов герпеса, особенно простого герпеса.

DE 10129716 касается комбинированного препарата, который может применяться в качестве противовирусного средства, эффективного против вирусов герпеса, особенно простого герпеса, содержащего ацетилсалициловую кислоту и производное 5-сульфонил-2-фенилацетамидотиазола.

DE 10044358 касается новых производных тиазол-5-сульфонамида, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для борьбы с инфекцией простого герпеса.

DE 10044328 касается новых производных тиазол-5-сульфонамида, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для борьбы с инфекцией простого герпеса.

DE 10039265 касается новых производных 2-ациламино-5-аминсульфонил-1,3-тиазола, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для лечения или профилактики вирусных инфекций простого герпеса.

HRP20140352 касается N-[5-аминсульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид мезилат моногидрата.

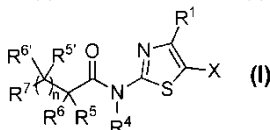
WO 2006/103011 и EP1865921 касаются фармацевтического препарата N-[5-(аминсульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамида.

WO 2005/075435 касается соединений, представляющих собой модуляторы АТФ-связывающего кассетного транспортера, которые применяют, среди прочего, в лечении кистозного фиброза и болезни Альцгеймера.

Таким образом, документы из предшествующего уровня техники не охватывают аминсульфонимидоильные, метилсульфонимидоильные, метилсульфинильные, метилсульфанильные, метил-5-сульфинамоильные, цианосульфамоильные, N-циано-S-метилсульфонимидоильные, 5-диаминофосфорильные производные тиазолиацетамидной серии, а также производные тиазолиацетамидной серии с фосфонамидной кислотой или фосфоновой кислотой. Таким образом, настоящее изобретение является инновационным, и описанные в нем новые соединения демонстрируют отсутствие или, по меньшей мере, значительное снижение активности в отношении нецелевой карбоангидразы, при улучшенной растворимости. Улучшенный фармакокинетический профиль выбранных соединений обуславливает существенное противовирусное действие у млекопитающих, подходящее для клинических испытаний на людях и применения в качестве лекарственного средства.

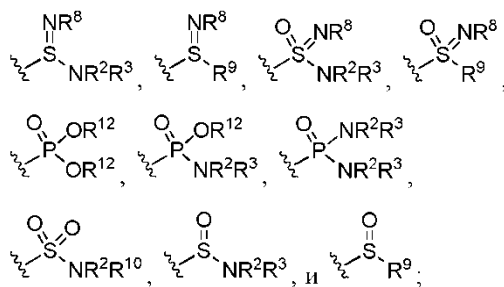
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение касается производных тиазолиамида, имеющих общую формулу (I)



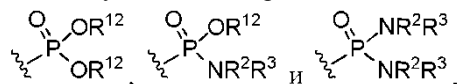
их энантиомера, диастереоизомера, таутомера, N-оксида, сольвата, готовой формы и фармацевтически приемлемой соли,

где X выбран из:



R¹ выбран из H, атома галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, галоген-C₃₋₆циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-галоген-C₁₋₆алкила и -NH-C₁₋₆алкила;

предпочтительно при условии, что в случае, если X представляет собой один из



тогда R¹ не является атомом водорода (H);

R² выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_xR¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂R¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероцикло-

алкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C_{2,6}алкилен-OR¹¹, C_{1,6}алкила, галоген-C_{1,6}алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

R³ выбран из H, C_{1,6}алкила, галоген-C_{1,6}алкила, -O-C_{1,6}алкила, -O-галоген-C_{1,6}алкила, C_{3,6}циклоалкила и C_{3,6}гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C_{1,3}алкила, галоген-C_{1,3}алкила, O-C_{1,3}алкила, O-галоген-C_{1,3}алкила, SO₂-C_{1,3}алкила, CO₂H; или

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, где указанный цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C_{1,3}алкила, галоген-C_{1,3}алкила, O-C_{1,3}алкила, O-галоген-C_{1,3}алкила, SO₂-C_{1,3}алкила, CO₂H;

R⁴ выбран из H, C_{1,6}алкила, C_{1,6}ацила, C_{2,6}алкенила, C_{3,8}циклоалкила и C_{3,8}гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C_{1,3}алкила, галоген-C_{1,3}алкила, O-C_{1,3}алкила, O-галоген-C_{1,3}алкила;

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо выбраны из H, атома галогена, C_{1,6}алкила, NH₂, NHC_{1,6}алкила, N(C_{1,6}алкил)₂, C_{0,6}алкилен-C(=O)NH₂; или

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, где цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C_{1,3}алкила, галоген-C_{1,3}алкила, O-C_{1,3}алкила, O-галоген-C_{1,3}алкила, SO₂-C_{1,3}алкила, CO₂H; или

R⁵ и R^{5'} и R⁶ и R^{6'} независимо вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, где указанный цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C_{1,3}алкила, галоген-C_{1,3}алкила, O-C_{1,3}алкила, O-галоген-C_{1,3}алкила, SO₂-C_{1,3}алкила, CO₂H;

R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, C_{1,6}алкила, O-C_{1,6}алкила, C_{3,6}циклоалкила, O-C_{3,6}циклоалкила, C_{3,6}гетероциклоалкила, O-C_{3,6}гетероциклоалкила, SO_y-C_{1,6}алкила, CO₂H, C(=O)O-C_{1,6}алкила, 6-10-членного арила, 5- или 10-членного гетероарила, O-(6-10-членного арила) и O-(5- или 10-членного гетероарила), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C_{1,6}алкила, SO_y-галоген-C_{1,6}алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

R⁸ выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_xR¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C_{2,6}алкилен-OR¹¹, C_{1,6}алкила, галоген-C_{1,6}алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

R⁹ выбран из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_xR¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из оксогруппы, CN, $-\text{NO}_2$, OR^{11} , $\text{O}-\text{C}_{2-6}$ алкилен- OR^{11} , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, атома галогена, CO_2R^{11} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, SR^{11} , SO_xR^{11} , $\text{SO}=\text{R}^{11}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{11})_2$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{3-10} циклоалкила, $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, $\text{O}-\text{C}_{3-10}$ гетероциклоалкила и $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^{10} выбран из $-\text{CN}$, OH и $-\text{NO}_2$;

R^{11} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкилен- C_{3-10} циклоалкила и C_{0-6} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-\text{CN}$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, $\text{SO}_2-\text{NHC}_{1-3}$ алкила, $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$ и $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F , OH , оксогруппы, CH_3 , CHF_2 и CF_3 ;

R^{12} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O , S или N , где цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ алкила, CO_2H ;

R^{13} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкилен- C_{3-10} циклоалкила и C_{0-6} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-\text{CN}$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, $\text{SO}_2-\text{NHC}_{1-3}$ алкила, $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$ и $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F , OH , оксогруппы, CH_3 , CHF_2 и CF_3 ;

n выбран из 0 и 1;

x независимо выбран из 1 и 2;

y независимо выбран из 0, 1 и 2;

R^1 необязательно соединен с одним остатком, выбранным из R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} или R^{12} , образуя 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, $\text{SO}_2-\text{C}_{1-3}$ алкила, CO_2H .

В контексте настоящего изобретения термин " C_{1-10} алкил" означает насыщенную алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, трет-бутил, n -пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Предпочтительным является " C_{1-6} алкил", более предпочтительным является " C_{1-4} алкил", наиболее предпочтительным является " C_{1-3} алкил".

Термин "галоген- C_{1-10} алкил" или "галоген- C_{1-6} алкил" соответственно означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи замещены на атомы галогена, как описано ниже. Предпочтительным примером является образование $-\text{CF}_3$ группы.

Термин " C_{2-10} алкенил" означает алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры включают этенил, пропенил, деценил, 2-метиленгексил и (2E,4E)-гекса-2,4-диенил. Предпочтительным является " C_{2-6} алкенил".

Термин " C_{2-10} алкинил" означает алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры включают этинил, пропинил и децинил. Предпочтительным является " C_{2-6} алкинил".

Термин " C_{0-10} алкилен" означает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы.

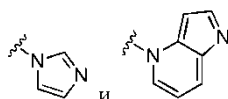
Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин " C_0 -алкилен" означает связь. Предпочтительным является " C_{0-6} алкилен".

C_{3-10} циклоалкильная группа или C_{3-10} карбоцикл означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую систему, содержащую 3-10 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[2.2.1]гептил, адамантил и пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октил. Предпочтительной является C_{3-6} циклоалкильная группа. Более предпочтительной является циклопропильная группа.

C_{3-10} гетероциклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную углеродную моно-, би-, спиро- или полициклическую систему, в которой 1, 2 или 3 атома углерода замещены на 1, 2 или 3 гетероатома, соответственно, где гетероатомы независимо выбраны из N , O , S , SO и SO_2 . Примеры включают эпоксицикл, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 3,6-дигидро-2H-тиопиранил. C_{3-10} гетероциклоалкильная группа может быть

присоединена через атом углерода или атом азота. Предпочтительной является C_{3-6} гетероциклоалкильная группа.

5-10-членная моно- или бициклическая гетероароматическая циклическая система (в настоящем описании также обозначается как гетероарил), содержащая до 5 гетероатомов, означает моноциклический гетероароматический цикл, такой как пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиadiaзолил. Предпочтительными являются 5-6-членные моноциклические гетероароматические циклы. Также данный термин означает бициклическую систему, в которой гетероатом (гетероатомы) могут присутствовать в одном или в двух циклах, включая атомы в голове моста. Примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензодиоксанил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил и пиазоло[1,5-а]пиримидинил. Атом азота или серы в гетероарильной системе также может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Если не указано иное, гетероарильная система может быть присоединена через атом углерода или атом азота. Примеры N-присоединенных гетероциклов представляют собой

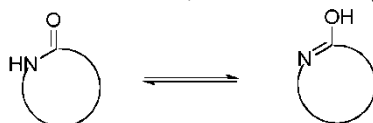


6-10-членная моно- или бициклическая ароматическая система (в настоящем описании также обозначается как арил) означает ароматический углеродный цикл, такой как фенил или нафтил. Предпочтительными являются 5-6-членные ароматические циклы (арил), такие как, в частности, фенил.

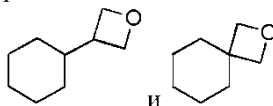
Термин "N-оксид" обозначает соединения, в которых атом азота в гетероароматической системе (предпочтительно пиридинил) окислен. Такие соединения можно получать известным способом посредством введения в реакцию соединения по настоящему изобретению (например, с пиридинильной группой) с H_2O_2 или надкислотой в инертном растворителе.

Атом галогена выбран из атома фтора, хлора, брома и йода, предпочтительны атом фтора и атом хлора.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению частично подвержены таутомеризму. Например, если гетероароматическая группа, содержащая атом азота в цикле, имеет заместитель в виде гидроксигруппы на атоме углерода, соседнем с атомом азота, может возникнуть таутомерия:



C_{3-10} циклоалкильная или C_{3-10} гетероциклоалкильная группа может быть присоединена линейно или спироциклически, например, когда циклогексан замещен гетероциклоалкильной оксетановой группой, возможно образование следующих структур:



Квалифицированному специалисту понятно, что, когда списки альтернативных заместителей включают члены, которые ввиду их валентности или по другим причинам не могут применяться для замещения конкретной группы, предполагается, что данный список должен быть прочитан знающим квалифицированным специалистом как включающий только те члены из списка, которые подходят для замещения конкретной группы.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь форму фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат одну или больше кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, можно применять в соответствии с настоящим изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или аммиачные соли или соли с органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат одну или больше основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут применяться в соответствии с настоящим изобретением в форме их солей, образующихся при добавлении неорганических или органических кислот. Примеры подходящих кислот включают хлороводород, бромоводород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфо кислоту, п-толуолсульфо кислоту, нафталиндисульфокислоту, щавелевую ки-

слоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные квалифицированному специалисту в данной области техники. Если соединения по настоящему изобретению одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, кроме указанных солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соответствующие соли можно получать обычными способами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники, например, введением их в реакцию с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или в диспергирующей среде, или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений по настоящему изобретению, которые ввиду низкой физиологической совместимости не подходят для непосредственного применения в фармацевтических средствах, но которые можно применять, например, в качестве интермедиатов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

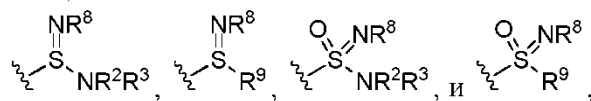
В зависимости от модели замещения, соединения по настоящему изобретению могут иметь стереоизомерные формы, которые или являются зеркальным отображением друг друга (энантиомеры), или не являются зеркальным отображением друг друга (диастереоизомеры). Настоящее изобретение касается как энантиомеров, так и диастереоизомеров и их соответствующих смесей. Аналогично диастереоизомерам, рацемические формы можно разделять на стереоизомерно индивидуальные компоненты известным способом.

В объем настоящего изобретения включены соединения, которые превращаются в действующие вещества, имеющие формулы (I) и (II), внутри организма (так называемые пролекарства).

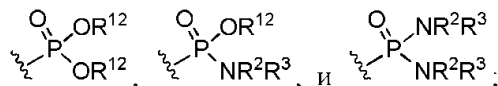
Настоящее изобретение касается, в частности, следующих вариантов осуществления:

Особенно предпочтительный вариант изобретения касается соединений, имеющих приведенную выше формулу (I) или приведенную ниже формулу (II), где

X выбран из группы, состоящей из:

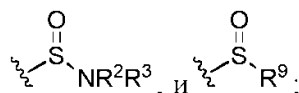


и/или из группы, состоящей из:



при условии, что R¹ не является атомом водорода (H);

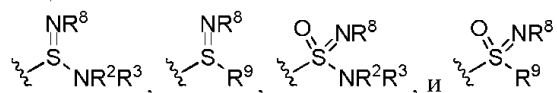
и/или из группы, состоящей из:



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{5'}, R^{6'}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, n, x и y имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте.

Еще более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих приведенную выше формулу (I) или приведенную ниже формулу (II), где

X выбран из группы, состоящей из:



R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{5'}, R^{6'}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, n, x и y имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте.

Другой особенно предпочтительный вариант осуществления касается соединений, имеющих приведенную выше формулу (I), где

R⁴ выбран из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-ацила, C₃₋₈-циклоалкила и C₃₋₈-гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃-алкила, галоген-C₁₋₃-алкила, O-C₁₋₃-алкила, O-галоген-C₁₋₃-алкила;

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо выбраны из H и C₁₋₃-алкила; или

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, при этом цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃,

OCHF₂, OCF₃; или

R⁵ и R^{5'} и R⁶ и R^{6'} независимо вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, при этом цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹², SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

остальные заместители имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте.

В другом предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁴ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆ацила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁴ выбран из C₁₋₃алкила и галоген-C₁₋₃алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁴ выбран из Me (-CH₃).

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁵ и R⁶, и R^{5'} и R^{6'} независимо выбраны из H, атома галогена, C₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₆алкила, N(C₁₋₆алкил)₂, C₀₋₆алкилен-C(=O)NH₂; или

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, при этом цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H; или

R⁵ и R^{5'} и R⁶ и R^{6'} независимо вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, при этом цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо выбраны из H, C₁₋₃алкила и галоген-C₁₋₃алкила.

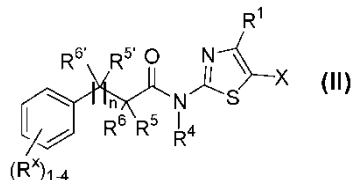
В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁵ и R⁶, и R^{5'} и R^{6'} представляют собой атомы водорода.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, O-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆гетероциклоалкила, O-C₃₋₆гетероциклоалкила, SO_y-C₁₋₆алкила, CO₂H, C(=O)O-C₁₋₆алкила, 6-10-членного арила, 5- или 10-членного гетероарила, O-(6-10-членный арил) и O-(5- или 10-членный гетероарил), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹², SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹², SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

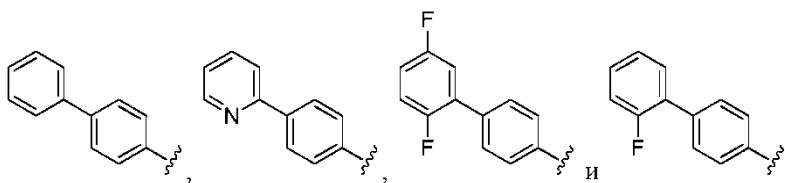
В ещё более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R^7 выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃.

Особенно предпочтительны соединения, имеющие формулу (I) по любому из описанных выше вариантов осуществления, где R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-4 заместителями (R^x), которые независимо имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте для возможных заместителей R^7 , и которые представлены формулой (II)

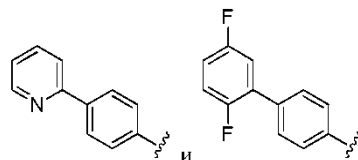


В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R^7 выбран из фенила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, и замещен 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃.

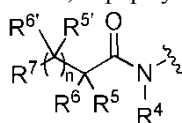
В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R^7 выбран из группы, состоящей из:



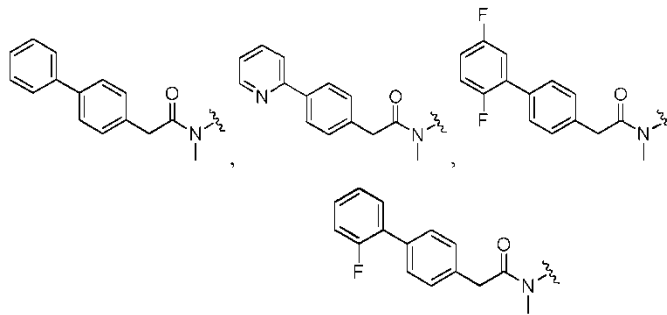
предпочтительно из:



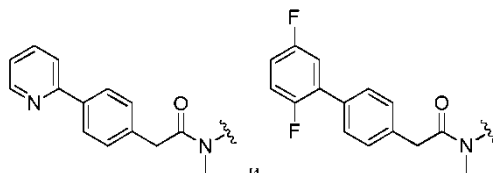
В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, в формуле (I) группа



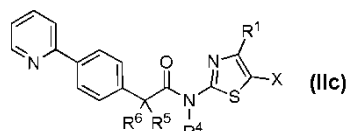
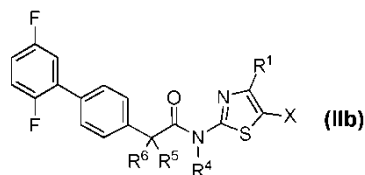
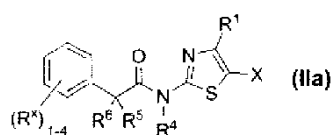
выбрана из группы, состоящей из:



предпочтительно из:

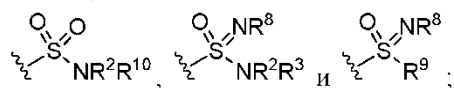


Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представлены также следующими формулами (IIa), (IIb) и (IIc):



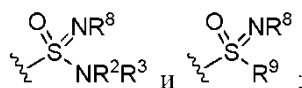
где остальные заместители имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте, и где R^x обозначает 1-4 заместителя (R^x), которые независимо имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления для возможных заместителей R^7 , предпочтительно 1-4 заместителя R^x независимо выбраны из H, F, Cl, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂ и OCF₃.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, в формуле (I) или (II) группа X выбрана из группы, состоящей из



R^1 независимо выбран из C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила и циклопропила, более предпочтительно R^1 представляет собой Me (-CH₃).

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, в формуле (I) или (II) группа X выбрана из



R^1 независимо выбран из H, атома галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, галоген-C₃₋₆циклоалкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-галоген-C₁₋₆алкила и -NH-C₁₋₆алкила.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R^2 и R^3 независимо выбраны из H, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, -O-C₁₋₃алкила, -O-фтор-C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₃₋₆гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), CHF₂ и CF₃; или

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий один гетероатом, выбранный из O, S или N, при этом цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, Cl, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), CHF₂ и CF₃;

R^8 выбран из H, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, фтор-C₁₋₃алкила и O-фтор-C₁₋₃алкила,

R^9 выбран из C₁₋₃алкила, трет-бутила, фтор-C₁₋₃алкила, циклопропила, фтор-C₁₋₃алкилциклопропила, -C₃₋₁₀гетероциклоалкила;

R^{10} выбран из -CN, OH, и -NO₂;

R^{12} независимо выбран из H, Me (-CH₃) и Et (-CH₂-CH₃).

Кроме того, в любом из описанных выше или ниже вариантов осуществления заместители могут по отдельности или в комбинации друг с другом иметь следующие значения:

R^2 и R^3 могут быть независимо выбраны из H, Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), -CH₂CH₂OH и -CH₂CH₂F.

R^2 и R^3 могут представлять собой H.

R^8 может быть выбран из H, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, фтор-C₁₋₃алкила и O-фтор-C₁₋₃алкила.

R^8 может быть выбран из H, -CN, -NO₂, OH, Me (-CH₃), Et (-CH₂-CH₃), OMe (-O-CH₃) и OEt (-O-CH₂-CH₃).

R^8 может быть выбран из H и CN.

R^9 может быть выбран из C_{1-3} алкила, фтор- C_{1-3} алкила, циклопропила и $-C_{3-10}$ гетероциклоалкила.

R^9 может быть выбран из Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , циклопропила и оксетана.

R^9 может представлять собой Me ($-CH_3$) или циклопропил.

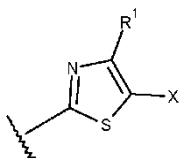
R^9 может представлять собой Me ($-CH_3$).

R^{10} может быть выбран из $-CN$, OH , и $-NO_2$.

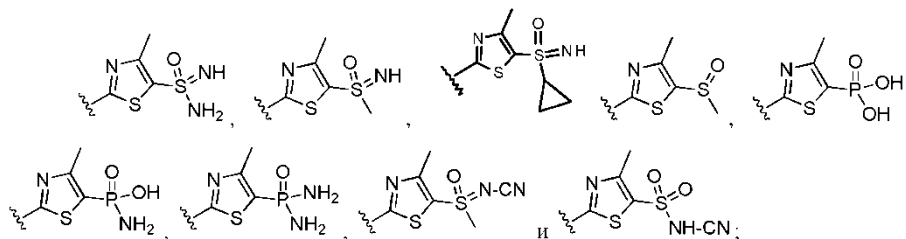
R^{10} может представлять собой $-CN$.

R^{12} может быть независимо выбран из H, Me ($-CH_3$) и Et ($-CH_2-CH_3$).

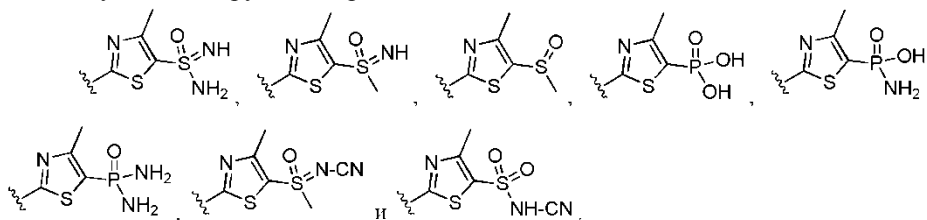
В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, в формуле (I) или (II) по настоящему изобретению группа



выбрана из:

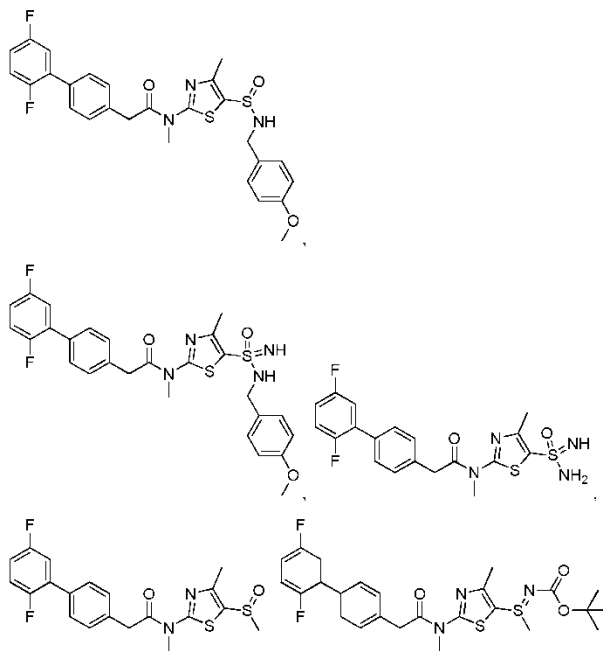


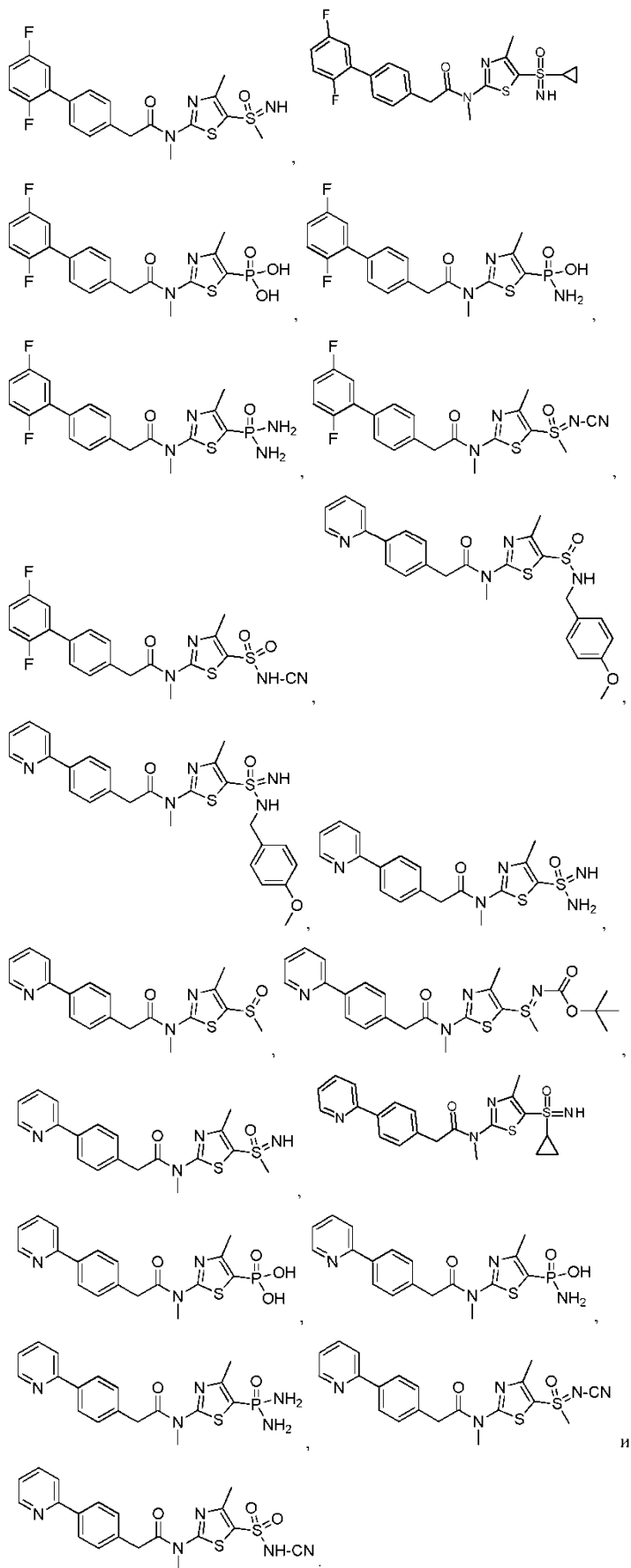
предпочтительно указанная группа выбрана из:



В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, n выбран из 0 и 1, предпочтительно n равен 0.

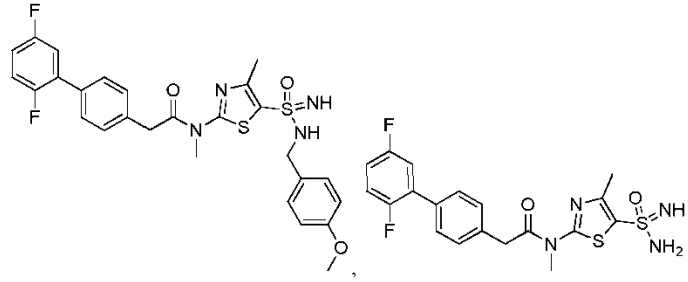
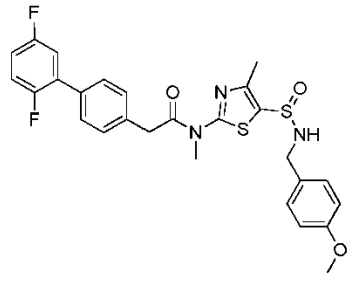
Особенно предпочтительные соединения по настоящему изобретению представлены следующими формулами:

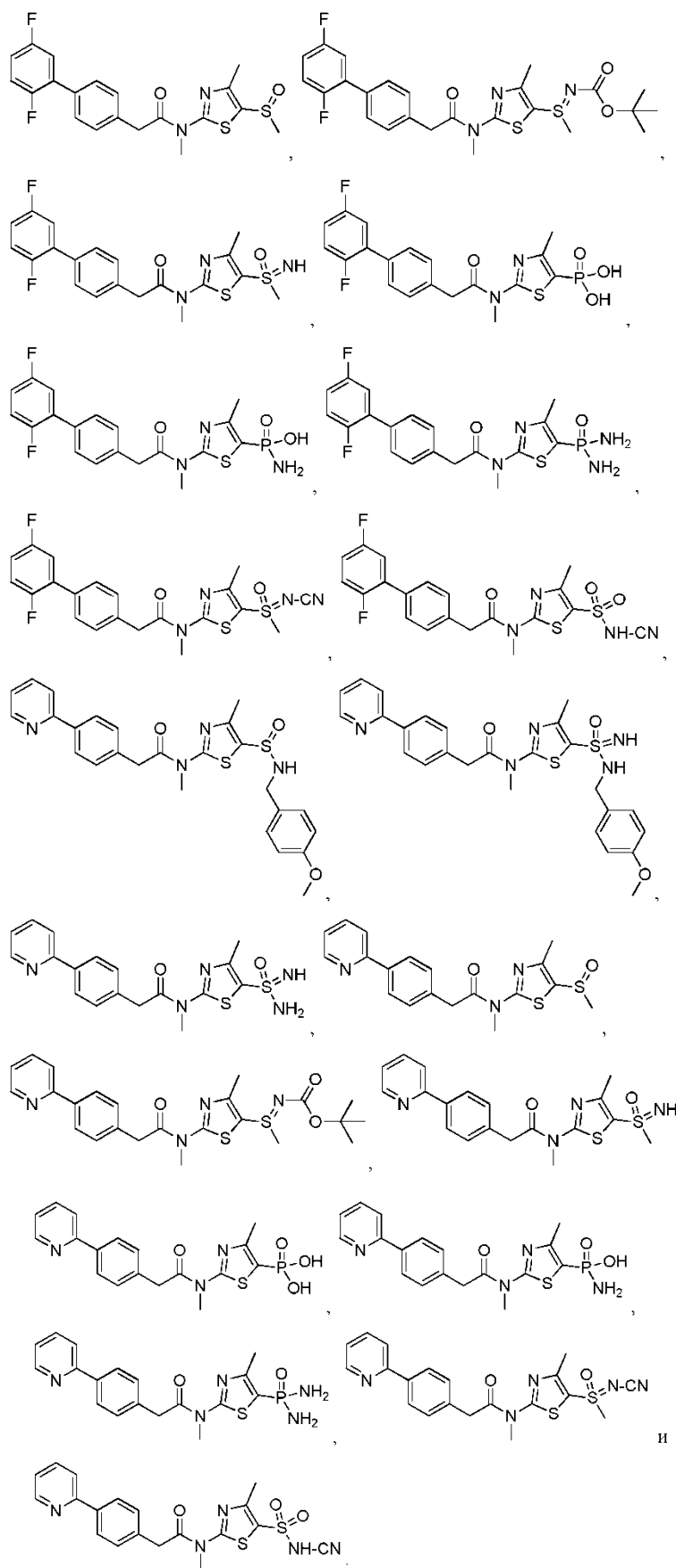




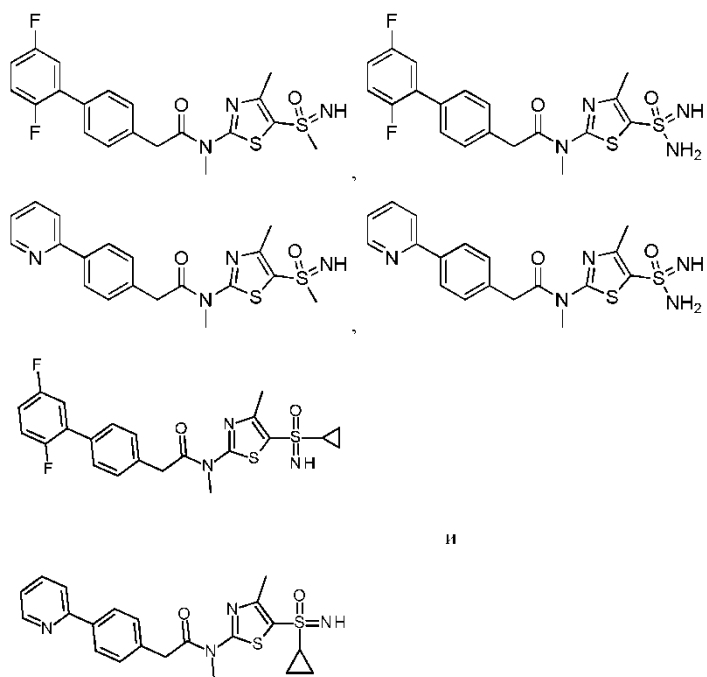
при этом предпочтительны следующие соединения:

035401

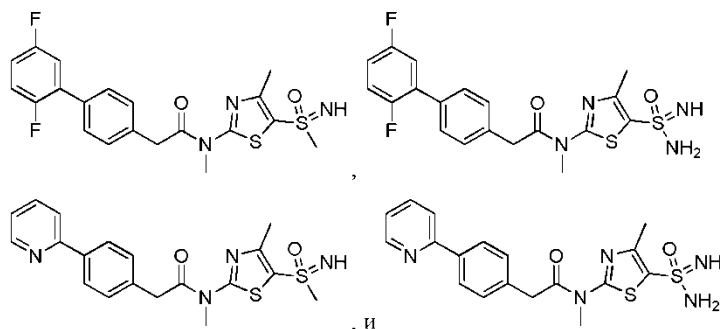




более предпочтительны следующие соединения:



и наиболее предпочтительны следующие соединения:



Другой аспект настоящего изобретения касается соединений по любому из описанных выше вариантов осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

В частности, настоящее изобретение касается применения описанных соединений в лечении или профилактике заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями.

Более конкретно, настоящее изобретение касается применения описанных соединений в лечении или профилактике заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусы простого герпеса.

В другом аспекте настоящее изобретение касается применения описанных соединений в лечении или профилактике нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, таких как, в частности, болезнь Альцгеймера.

В другом аспекте настоящее изобретение касается применения описанных соединений в лечении и профилактике герпетических инфекций, в частности инфекций простого герпеса, у пациентов с проявлениями герпеса на губах, генитального герпеса и обусловленного герпесом кератита, болезни Альцгеймера, энцефалита, пневмонии, гепатита; у пациентов с подавленным иммунитетом, таких как пациенты со СПИД, пациенты с раковыми заболеваниями, пациенты с генетическим иммунодефицитом, пациенты после трансплантаций; новорожденные и младенцы; у герпес-положительных пациентов, в частности у пациентов с простым герпесом, для подавления рецидивов (супрессивная терапия); у пациентов, в частности у герпес-положительных пациентов, в частности у пациентов с простым герпесом, резистентных к нуклеозидной противовирусной терапии, такой как терапия ацикловиром, пенцикловиром, фамцикловиром, ганцикловиром, валацикловиром.

В другом аспекте настоящее изобретение касается описанных соединений, обладающих IC_{50} значением (HSV-1/Vero) в *in vitro* анализе активности и селективности HSV-1 на клетках Vero, описанном в примерах в настоящем изобретении, предпочтительно ниже 100 мкМ, более предпочтительно IC_{50} ниже 10 мкМ и, в частности, особенно предпочтительно IC_{50} ниже 1 мкМ.

В другом аспекте настоящее изобретение касается описанных соединений, обладающих значением ED_{50} в животной модели *in vivo*, описанной в примерах в настоящем изобретении, предпочтительно ме-

нее 10 мг/кг для ВПГ-1, более предпочтительно менее 5 мг/кг для ВПГ-1 и, в частности, особенно предпочтительно менее 2 мг/кг для ВПГ-1.

В другом аспекте настоящее изобретение касается описанных соединений, отличающихся отсутствием или уменьшенным ингибированием карбоангидразы, в частности ингибированием карбоангидразы I и/или карбоангидразы II. В контексте настоящего изобретения отсутствие или уменьшение ингибирования карбоангидразы, в частности, определяют по значениям IC_{50} (ингибирующая концентрация) в тесте активности карбоангидразы II согласно работе R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. 2006, 11:782 и/или в тесте активности карбоангидразы I согласно работе A.R. Katritzky et al. J. Med. Chem. 1987, 30:2058, составляющим $IC_{50} > 2.0$ мкМ, предпочтительно > 3.0 мкМ, более предпочтительно > 5.0 мкМ. Еще более предпочтительно отсутствие или уменьшение ингибирования карбоангидразы в контексте настоящего изобретения, в частности, определяют по значениям IC_{50} (ингибирующая концентрация) в анализе активности человеческой карбоангидразы II, подробно описанном в примерах в настоящем изобретении, составляющим $IC_{50} > 2.0$ мкМ, предпочтительно > 3.0 мкМ, более предпочтительно > 5.0 мкМ.

Соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в профилактике и лечении соответствующих нарушений и заболеваний у людей и животных.

Соответственно, настоящее изобретение касается применения описанных в настоящем тексте соединений для приготовления лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение касается способа лечения заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями, такого как заболевание или нарушение, связанное с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусы простого герпеса, а также способа лечения нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, таких как, в частности, болезнь Альцгеймера, при этом указанные способы включают введение человеку или животному, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества описанного в настоящем тексте соединения или композиции, содержащей указанные соединения.

На практике, применяемые соединения по настоящему изобретению можно комбинировать в качестве действующего вещества в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методиками приготовления фармацевтических препаратов. Носитель может иметь большое количество форм, в зависимости от типа готовой формы для введения, например пероральные или парентеральные (включая внутривенные). При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно применять любой из обычных фармацевтических компонентов, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, отдушки, консерванты, красители и т.п. в случае жидких пероральных готовых форм, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, грануляторы, смазывающие средства, связующие средства, разрыхлители и так далее в случае твердых пероральных готовых форм, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые пероральные готовые формы более предпочтительны, чем жидкие готовые формы.

Ввиду легкости их введения, таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную пероральную единичную дозированную форму, и в их случае, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители. При необходимости, на таблетки можно наносить покрытие с применением стандартных водных или безводных методик. Такие композиции и готовые формы должны содержать по меньшей мере 0.1% действующего вещества. Процентное содержание действующего вещества в таких композициях, разумеется, может варьироваться и может составлять от около 2 до около 60% от веса единичной дозированной формы. Количество действующего вещества в таких терапевтически пригодных композициях достаточно для создания эффективной дозировки. Действующие вещества также можно вводить интраназально, в виде, например, жидких капель или спреев или в виде глазных капель.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. также могут содержать связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, камедь, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальций фосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она, помимо веществ описанного выше типа, может содержать жидкий носитель, такой как жирное масло.

Разные другие вещества можно применять в качестве покрытий или для изменения физической формы лекарственного препарата. Например, таблетки можно покрывать шеллаком, сахаром или двумя этими веществами. Сироп или эликсир могут содержать, помимо действующего вещества, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения, применяемые по настоящему изобретению, также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих действующих веществ можно готовить в воде, при надлежащем смешивании с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии можно готовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Для стандартных условий хранения и применения, данные готовые формы содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсий непосредственно перед инъекцией. Во всех случаях лекарственная форма должна быть стерильной и должна быть текучей в такой степени, чтобы обеспечить легкое введение через шприц. Она должна быть устойчива в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Можно применять любой подходящий способ введения для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозировкой соединения по настоящему изобретению. Например, можно применять пероральное, ректальное, местное, парентеральное (включая внутривенное), глазное, ингаляционное, назальное введение и т.п. Дозированные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально или в виде глазных капель, более предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

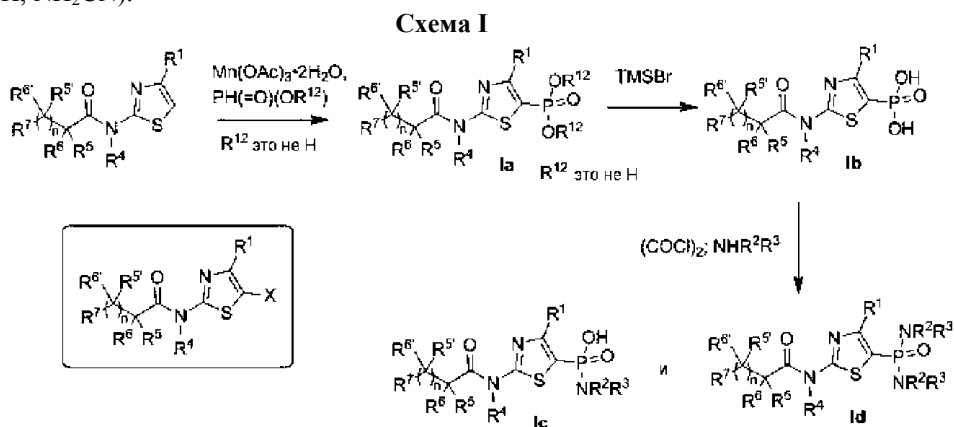
Эффективная применяемая дозировка действующего вещества может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа, выбранного из группы, состоящей из нуклеозидных лекарственных средств, таких как ацикловир, валацикловир, пенцикловир, ганцикловир, фамцикловир и трифлуридин, а также таких соединений, как фоскарнет и цидофовир.

Соответственно, настоящее изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей одно или больше описанных в настоящем тексте соединений и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, и/или наполнитель, и/или по меньшей мере одно другое действующее вещество, эффективное в лечении заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями (противовирусные действующие вещества).

Экспериментальная часть

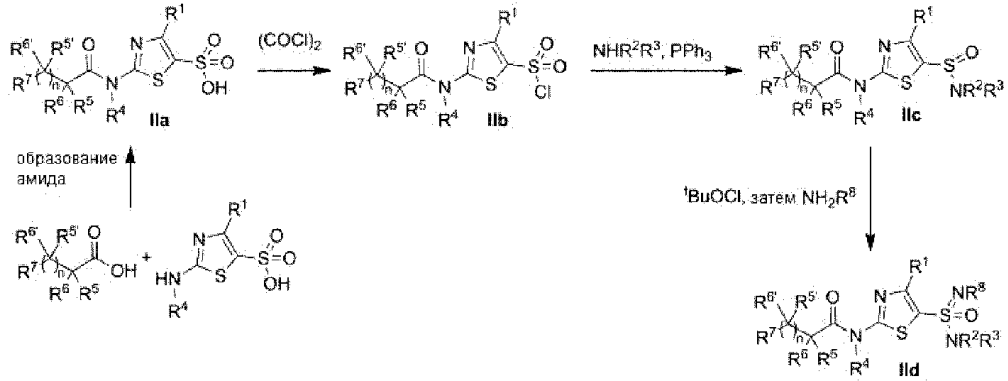
Соединения по настоящему изобретению можно получать комбинацией способов, известных в данной области, включая методики, описанные ниже на схемах I-III.

Синтез кислотного билдинг-блока $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ можно осуществлять, как описано в WO 2001/47904, и вводить его в реакцию сочетания с подходящим триазольным билдинг-блоком. Для получения диалкил фосфоната Ia 5-незамещенный триазол (X=H) можно вводить в реакцию с $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ и диалкил фосфитом. Диалкил фосфонат Ia омыляют, используя, например, TMSBr, получая фосфоновую кислоту Ib, как изображено на схеме I. Получение фосфонамидов можно осуществлять обработкой фосфоновой кислоты Ib оксалилхлоридом и затем нужным количеством аммиака (R^2 и $R^3=H$), первичных и вторичных аминов. Целевые соединения Ic и Id можно разделить хроматографически. Введение подходящих замещенных сульфонамидов ($X=SO_2NR^2R^3$) можно осуществлять алкилированием известного первичного сульфонамида ($X=SO_2NH_2$) с помощью галогенид- R^{10} (например, бромциан) или реакцией известного сульфонилхлоридного интермедиата ($X=SO_2Cl$) с подходящим амином (например, NH_2OH , NH_2CN).



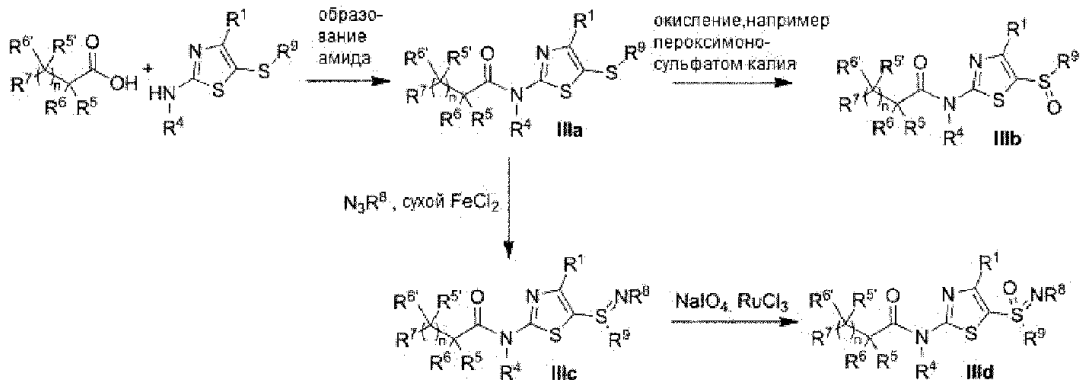
Реакция сочетания кислотного билдинг-блока $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ с триазолом, содержащим 5-сульфокислотный заместитель, дает интермедиат IIa (схема II), который можно превратить в сульфонилхлорид IIa обработкой оксалилхлоридом. Реакция полученного интермедиата с NHR^2R^3 и трифенилфосфином дает целевое соединение IIc, которое на финальной стадии можно окислять, например, третбутилгипохлоритом в присутствии NH_2R^8 , получая целевое соединение IIд. Альтернативный способ получения производных IIд с применением доступных сульфонамидов описан в работе Y. Chen et al. (RSC Advances, 2015, 5, 4171) и осуществляется через нуклеофильное замещение сульфонимилохлорида, полученного *in situ*, различными аминами. Дополнительные способы получения производных IIд описаны в работах Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399 и ChemMedChem. 2013, 8, 1067.

Схема II



Реакция сочетания кислотного билдинг-блока $\text{R}^7(\text{CR}^5\text{R}^6)_n\text{CR}^5\text{R}^6\text{COOH}$ с 5-алкилтиозамещенным тиазолом дает интермедиат IIIa (схема III), который можно окислить до алкилсульфинильного производного IIIb. Также окисление интермедиата IIIa азидным производным N_3R^8 и FeCl_2 дает сульфенимидоильное производное IIIc, которое можно дальше окислить, например, с помощью $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, получая сульфонимидоильное производное IIIId. В случае, когда R^8 представляет собой цианогруппу, можно также применять альтернативный способ (H_2NCN , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, затем mCPBA), описанный в работе S.J. Park et al. (ChemMedChem. 2013, 8, 217).

Схема III



Во всех случаях R^2 , R^3 или R^8 могут служить защитной группой, и эту защиту можно снимать, например, как описано в книге Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3).

На схемах реакции заместители имеют значения, указанные в настоящем изобретении.

Аббревиатуры:

HPMC - гидроксипропилметилцеллюлоза,

DMFA - диметилформамид,

ДХМ - дихлорметан,

ТГФ - тетрагидрофуран,

РЕ - петролейный эфир,

DMCO - диметилсульфоксид,

НАТУ - 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафтор-фосфат,

Rt - комнатная температура,

ТФУК - трифторуксусная кислота,

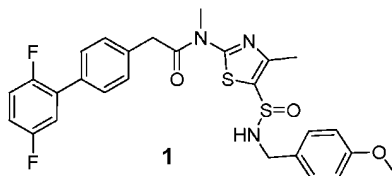
TMS - триметилсилл

EDC·HCl - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид,

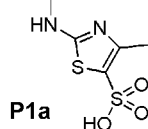
TBDMSCl - трет-бутилдиметилсилл хлорид.

Примеры

Пример 1. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-(N-(4-метоксибензил)сульфинамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метилацетамид

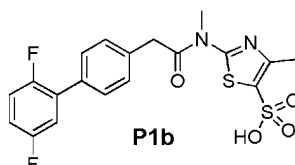


Стадия 1. 4-Метил-2-метиламинотиазол-5-сульфоновая кислота (P1a)



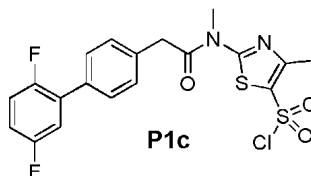
Метил-(4-метилтиазол-2-ил-амин (3.84 г, 30 ммоль) добавляли в хлорсульфоновую кислоту (6.0 мл, 90 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали в течение ночи, выливали на лед, нейтрализовывали бн. раствором NaOH и упаривали досуха. Полученный остаток экстрагировали горячим EtOH, и полученный экстракт упаривали досуха, получая интермедиат P1a (2.73 г, 44%).

Стадия 2. 2-(2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетида)-4-метилтиазол-5-сульфоновая кислота (P1b)



Раствор сульфоновой кислоты P1a (2.73 г, 13 ммоль) и N-метилморфолина (3.3 мл, 30 ммоль) в ДМФА (5 мл) охлаждали до 0°C и добавляли ледяной раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (2.48 г, 10 ммоль; WO 2003/000259), EDC-HCl (2.11 г, 11 ммоль) и HOBT (1.49 г, 11 ммоль) в ДМФА (7 мл). Полученную смесь доводили до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и выливали в Et₂O. Полученный осадок отделяли центрифугированием и промывали Et₂O, разбавляли небольшим количеством ТГФ и охлаждали в течение ночи. Полученный осадок P1b отделяли центрифугированием и использовали далее без дальнейшей очистки.

Стадия 3. 2-(2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетида)-4-метилтиазол-5-сульфонил хлорид (P1c)



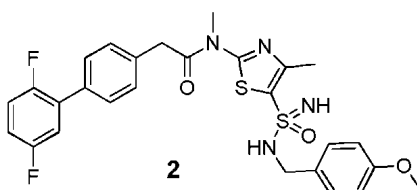
Суспензию сульфоновой кислоты P1b (374 мг, 854 мкмоль) в сухом ТГФ (5 мл) перемешивали над молекулярными ситами в течение 1 ч, затем молекулярные сита отделяли и полученный раствор охлаждали до -20°C. Затем добавляли оксалилхлорид (220 мкл, 2.56 ммоль) и 2 капли ДМФА. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли еще оксалилхлорид (220 мкл, 2.56 ммоль) и 1 каплю ДМФА. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, упаривали, растворяли в EtOAc и промывали водным раствором KН₂РO₄ (1 М) и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая интермедиат P1c (167 мг, 43%).

Стадия 4. 2-(2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-(N-(4-метоксибензил)сульфинамоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метилацетамид (1).

Раствор сульфониохлорида P1c (167 мг, 366 мкмоль) в ДХМ (2.5 мл) охлаждали до -20°C, затем добавляли NEt₃ (102 мкл, 732 мкмоль) и охлажденный раствор PPh₃ (86 мг, 329 мкмоль) и п-метоксибензил амина (72 мкл, 549 мкмоль) в ДХМ (0.8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего разбавляли петролейным эфиром (40 мл). Полученный осадок растворяли в ДХМ (2 мл) и снова осаждали добавлением Et₂O (25 мл). Надосадочный раствор упаривали досуха, и остаток использовали без дальнейшей очистки.

MS найдено: 542.3 [M+H]⁺.

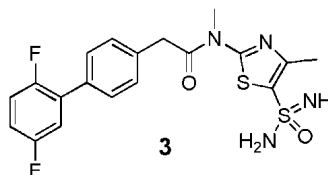
Пример 2. 2-[4-(2,5-Дифторфенил)фенил]-N-[5-[(4-метоксибензил)амино]сульфонимидоил]-4-метилтиазол-2-ил]-N-метилацетамид



Раствор соединения 1 (примерно 90 мкмоль) в сухом ТГФ (1.5 мл) охлаждали до -20°C. Затем добавляли трет-бутилгипохлорит в сухом ТГФ (100 мкл), полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C, гасили добавлением NH₃ (0.5 М раствор в ТГФ; 810 мкл, 405 мкмоль), перемешивали в течение 1 ч при 0°C и осаждали добавлением петролейного эфира (30 мл). Полученный сырой продукт 2

использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии.

Пример 3. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамимидоилтиазол-2-ил)ацетамид



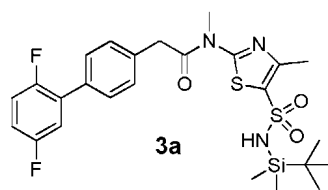
В раствор п-метоксибензилсульфонимидамида 2 (примерно 40 мкмоль) в MeCN (0.5 мл) добавляли раствор церий(IV)-аммоний нитрата (110 мг, 200 мкмоль) в воде (100 мкл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органический слой отделяли, а водный слой снова экстрагировали ацетонитрилом. Объединенные органические слои разбавляли водой до соотношения MeCN/H₂O=7:1 и очищали методом ВЭЖХ, получая целевой продукт 3.

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD, 300 МГц) δ: 7.58-7.54 (м, 3H), 7.37 (д, 2H), 7.17-7.06 (м, 3H), 4.17 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.63 (с, 3H).

MS найдено: 437 [M+H]⁺.

Альтернативно, соединение из примера 3 можно получать следующим образом.

Стадия 1. N-(5-(N-(трет-Бутилдиметилсилил)сульфамойл)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид (3a)

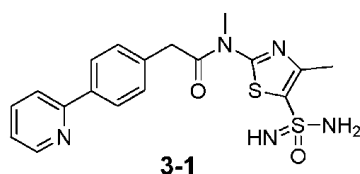


В раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамойлтиазол-2-ил)ацетамида (250 мг, 572 мкмоль; получен, как описано в WO 2001/47904), в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (1.14 ммоль, 46 мг; 60%-ная суспензия в минеральном масле) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После добавления триэтиламина (2.86 ммоль, 399 мкл) реакционную смесь охлаждали до -20°C, добавляли охлажденный (-20°C) раствор TBDMSCl (2.86 ммоль, 429 мг) в сухом ТГФ (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 60 ч при комнатной температуре. Полученную смесь выливали в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали дважды водой, дважды насыщенным водным раствором NaHCO₃, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Полученный сырой интермедиат 3a использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(2',5'-Дифторбифенил-4-ил)-N-[5-сульфинимидамино-4-метил-тиазол-2-ил]-N-метил ацетамид (пример 3)

В раствор интермедиата 3a (около 286 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли триэтиламин (1.43 ммоль, 200 мкл) и смесь охлаждали до -20°C. Затем добавляли охлажденный (-20°C) раствор трифенилфосфиндихлорида (572 мкмоль, 191 мг) в ДХМ (600 мкл). Перемешивание продолжали в течение 2.5 ч при комнатной температуре и полученную смесь выливали в смесь 25%-ного NH₃ (водный раствор) и ТГФ (1:2, об./об., 30 мл) при охлаждении льдом. Органическую фазу отделяли и разбавляли этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали водой, дважды 1 М раствором KHSO₄, один раз насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт растворяли в ДХМ (1 мл) и осаждали добавлением петролейного эфира. Полученный осадок растворяли в ДХМ (1 мл) и осаждали добавлением Et₂O, получая целевой продукт 3 (79 мг, 50% за две стадии).

Пример 3-1. N-Метил-N-(4-метил-5-сульфамимидоилтиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)-ацетамид

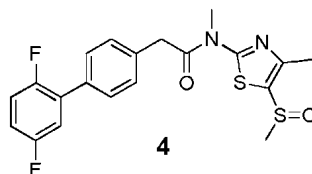


Пример 3-1 получали по методике, применявшейся для синтеза соединения из примера 3, с использованием (4-пиридин-2-ил-фенил)уксусной кислоты.

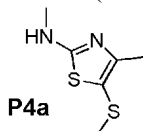
¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD, 300 МГц) δ: 8.68-8.67 (с, 1H), 8.06-8.04 (с, 1H), 7.95-7.93 (м, 3H), 7.67-7.46 (м, 4H), 4.24 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.65 (с, 3H).

MS найдено: 402 [M+H]⁺, 201,5 [M+2H]²⁺.

Пример 4. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-ил)ацетамид



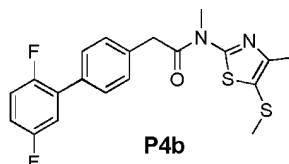
Стадия 1. N,4-Диметил-5-(метилтио)тиазол-2-амин (P4a)



В раствор 5-бром-N,4-диметилтиазол-2-амина (2.06 г, 9.95 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно при охлаждении льдом добавляли раствор NaSMe (1.74 г, 24.9 ммоль) в MeOH (15 мл). Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч, упаривали и суспендировали в MeCN. После центрифугирования отделяли надосадочный раствор и упаривали. Полученное твердое вещество суспендировали в Et₂O и центрифугировали, получая интермедиат P4a.

Другие соединения можно получать, применяя NaS-Z, где Z выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, трет-бутила, фтор-C₁₋₃алкила, циклопропила, фтор-C₁₋₃алкилциклопропила, -C₃₋₁₀гетероциклоалкила.

Стадия 2. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилтио)тиазол-2-ил)ацетамид (P4b)



Раствор амина P4a (994 мг; 5.71 ммоль) и DIPEA (1.89 мл, 11.4 ммоль) в ДМФА (3 мл) охлаждали до -20°C, затем добавляли охлажденный раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (1.56 г, 6.28 ммоль; WO 2003/000259) и NATU (2.39 г, 6.28 ммоль) в ДМФА (5 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×) и насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (PE/ДХМ= от 1:0 до 1:1), получая интермедиат P4b (625 мг, 27%).

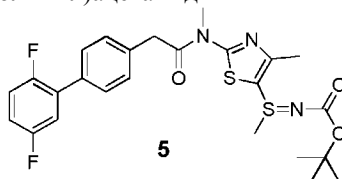
Стадия 3. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-ил)ацетамид (4).

Раствор интермедиата P4b (1.4 г, 3.46 ммоль) в MeOH (35 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли пероксимоносульфат калия (1.09 г, 1.77 ммоль) в воде (18 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C, гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой (2×) и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (PE/ДХМ/MeOH = 1:0:0, затем 1:1:0, затем 0:19:1), получая целевое соединение 4 (419 мг, 29%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ: 7.57-7.53 (м, 2H), 7.37 (д, 2H), 7.17-6.98 (м, 3H), 4.09 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.51 (с, 3H).

MS найдено: 421.3 [M+H]⁺, 841.5 [2M+H]⁺.

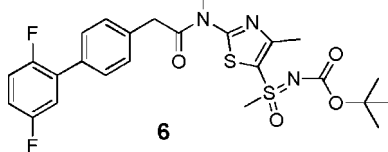
Пример 5. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилэтокси)карбонил)сульфинимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



Раствор соединения P4b (197 мг, 390 мкмоль) и трет-бутил азидоформиата (277 мг, 1.95 ммоль) в сухом, дегазированном ДХМ (1.5 мл) охлаждали до -20°C в атмосфере аргона. Затем добавляли безводный FeCl₂ (49 мг, 390 мкмоль), полученный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая целевое соединение 5.

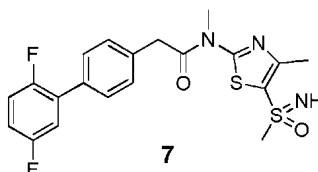
MS найдено: 520.4 [M+H]⁺.

Пример 6. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметил-этокси)карбонил)сульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



В раствор соединения 5 (100 мг, 193 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор NaIO₄ (206 мг, 963 мкмоль) в воде (3 мл) и раствор гидрата хлорида рутения(III) в воде (330 мкл). Через 5 мин полученную смесь разбавляли водой и этилацетатом и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали методом ВЭЖХ, получая целевое соединение 6.

Пример 7. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)-тиазол-2-ил)ацетамид



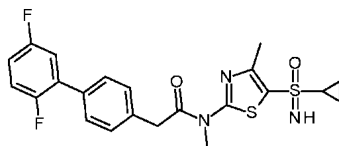
В раствор соединения 6 в ДХМ добавляли 50%-ный водный раствор ТФУК при -20°C, полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, упаривали и лиофилизовали из раствора в смеси трет-БуОН/Н₂O (4:1), получая целевое соединение 7.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7.56-7.53 (м, 2H), 7.36 (д, 2H), 7.18-6.95 (м, 3H), 4.08 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.95 (с, 3H), 2.51 (с, 3H).

MS найдено: 436.3 [M+H]⁺.

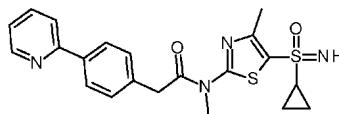
Пример 7а. N-[5-(Циклопропилсульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил]-2-[4-(2,5-дифторфенил)-фенил]-N-метилацетамид.

Аналогичным способом можно получать соединение пример 7а, применяя NaS-Z, где Z представляет собой циклопропил:



7а

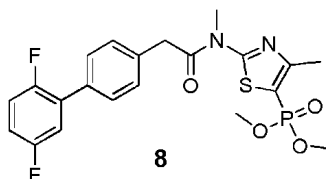
Пример 7b. N-[5-(Циклопропилсульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридил)-фенил]ацетамид



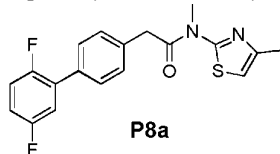
7b

Пример 7b можно получать аналогично примеру 7а, применяя подходящие билдинг-блоки.

Пример 8. Диметил (2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамидо)-4-метилтиазол-5-ил)фосфонат



Стадия 1. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метилтиазол-2-ил)ацетамид (P8a)



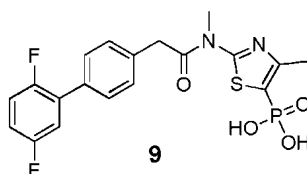
Раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (648 мг, 2.61 ммоль; WO 2003/000259), EDC-HCl (510 мг, 2.61 ммоль) и HOBT (320 мг, 2.37 ммоль) в ДМФА (1.6 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли охлажденный раствор N,4-диметилтиазол-2-амин (304 мг, 2.37 ммоль) и N-метилморфолина (235 мкл, 2.61 ммоль) в ДМФА (1.6 мл). Полученную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая интермедиат P8a (677 мг, 72%).

Стадия 2. Диметил (2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетида)-4-метилтиазол-5-ил)фосфонат (8).

В раствор интермедиата P8a (670 мг, 1.85 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (25 мл) добавляли Mn(OAc)₃·2H₂O (1.49 г, 5.55 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C. Затем добавляли диметилфосфит (327 мкл, 2.78 ммоль). Через 1.5 ч добавляли еще Mn(OAc)₃·2H₂O (0.75 г) и диметилфосфит (218 мкл). Через 1.5 ч реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ (2×) и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH= от 1:0 до 25:1), получая целевое соединение 8 (539 мг).

MS найдено: 467.4 [M+H]⁺, 933.6 [2M+H]⁺.

Пример 9. (2-(2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетида)-4-метилтиазол-5-ил)фосфоновая кислота

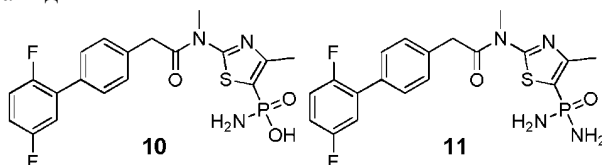


Сложный эфир 8 (539 мг) растворяли в MeCN и охлаждали до -20°C, затем добавляли TMSBr (1.5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще TMSBr (1.5 мл) и смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, выливали в ледяной EtOH, упаривали и последовательно упаривали совместно с EtOH, трет-BuOH и Et₂O. Лиофилизация из трет-BuOH дала твердое целевое соединение 9 (620 мг).

¹H-ЯМР (D₂O/ТГФ-d₈/CD₃OD, 250 МГц) δ: 7.53-7.49 (м, 2H), 7.36 (д, 2H), 7.22-7.00 (м, 3H), 4.11 (с, 2H), 3.70 (с, 3H), 2.47 (д, 3H).

MS найдено: 439.2 [M+H]⁺, 877.4 [2M+H]⁺.

Примеры 10 и 11. п-(2-(2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетида)-4-метилтиазол-5-ил)фосфонамидная кислота (10) и N-(5-(диаминофосфорил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид

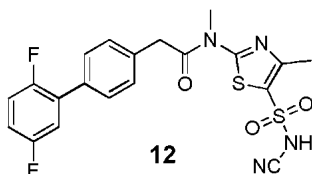


Раствор соединения 9 (240 мг, 548 мкмоль) в сухом ТГФ (8 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли оксалилхлорид (71 мкл, 822 мкмоль) и одну каплю ДМФА, перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли еще оксалилхлорид (71 мкл, 822 мкмоль) и две капли ДМФА, упаривали и два раза соупаривали с ТГФ. Полученное твердое вещество растворяли в ТГФ, охлаждали до -20°C и гасили 12%-ным водным раствором NH₃. Через 20 мин добавляли EtOAc. Органическую фазу нейтрализовывали бн. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали методом ВЭЖХ (H₂O/ACN+0.1% ТФУК= от 1:0 до 0:1), получая смесь целевого соединения 10 (17% по УФ) и целевого соединения 11 (82% по УФ).

Моноамид 10, MS найдено: 437.4 [M+H]⁺, 873.5 [2M+H]⁺.

Диамид 11, MS найдено: 438.4 [M+H]⁺, 875.3 [2M+H]⁺.

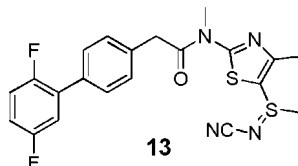
Пример 12. N-(5-(N-Цианосульфоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид



Раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамойлтиазол-2-ил)ацетамида (200 мг, 458 мкмоль; получен, как описано в WO 2001/47904), в сухом ДМФА (2 мл) перемешивали с NaN (916 мкмоль, 37 мг 60%-ной суспензии в минеральном масле) в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли триэтиламин (4.6 ммоль, 641 мкл) и охлаждали до -20°C. При охлаждении на ледяной бане по каплям добавляли бромциан (2.3 ммоль, 242 мг) в сухом ДМФА (2 мл), полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали дважды 1 М раствором KHSO₄, насыщенным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Продукт растворяли в ТГФ (2 мл) и осаждали добавлением Et₂O (примерно 20 мл), очищали методом ВЭЖХ, получая целевой продукт 12 (38 мг, 18%).

MS найдено: 463.2 [M+H]⁺, 925.4 [2M+H]⁺.

Пример 13. N-[5-(N-Циано-S-метилсульфинимидоил)-4-метилтиазол-2-ил]-2-[4-(2,5-дифторфенил)-фенил]-N-метилацетамид

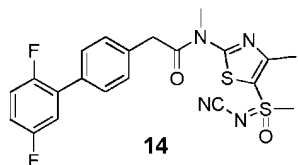


Интермедиат P4b (250 мг, 619 мкмоль) и цианамид (2 1.24 ммоль, 52 мг) растворяли в MeCN (3 мл) и охлаждали до -20°C. Добавляли охлажденный (-20°C) раствор PhI(OAc)₂ (219 мг, 681 мкмоль) в MeCN (5 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Продукт осаждали добавлением Et₂O (примерно 30 мл) и оставляли при -20°C на ночь. Полученный осадок отделяли центрифугированием и промывали диэтиловым эфиром. Полученный осадок содержит продукт с чистотой примерно 85%. Осадок суспендировали в ацетонитриле (0.5 мл) и дважды отделяли центрифугированием, получая целевой продукт 13 (98 мг, 35%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD, 300 МГц) δ: 7.56 (м, 2H), 7.40 (м, 2H), 7.16-7.04 (м, 3H), 4.17 (с, 2H), 3.82-3.81 (м, 3H), 3.21 (м, 3H), 2.59-2.58 (м, 3H).

MS найдено: 445.3 [M+H]⁺, 889.4 [2M+H]⁺.

Пример 14. N-[5-(N-Циано-S-метилсульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил]-2-[4-(2,5-дифторфенил)-фенил]-N-метилацетамид



Соединение из примера 13 (18 мг, 40 мкмоль) растворяли в ТГФ (1.5 мл). При комнатной температуре добавляли раствор NaIO₄ (48 мг, 224 мкмоль) в H₂O (800 мкл) и RuCl₃·H₂O (5.4 мг, 26 мкмоль) в H₂O (300 мкл) и полученную смесь интенсивно перемешивали. Через 5 мин снова добавляли 1 мл ТГФ, 48 мг NaIO₄, растворенного в 800 мкл H₂O, и 5,4 мг RuCl₃·H₂O, растворенного в 300 мкл H₂O. Реакцию останавливали через 15 мин (выливая в смесь вода/EtOAc). Продукт дважды экстрагировали эфиром, органическую фазу промывали водой (2×), насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Продукт очищали методом препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ. Выход соединения 14 составлял 12 мг (26 мкмоль; 65%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ: 7.57-7.54 (д, 2H), 7.37 (м, 2H), 7.14-7.01 (м, 3H), 4.11 (с, 2H), 3.77 (м, 3H), 3.40 (м, 3H), 2.66 (м, 3H).

MS найдено 461.2 [M+H]⁺, 921.4 [2M+H]⁺.

Биологические тесты.

Соединения, имеющие общую формулу (I) и формулу (II) по настоящему изобретению, демонстрируют неожиданный спектр действия. Они не только обладают противовирусным действием, в особенности против представителей группы вирусов герпеса, в частности против вируса простого герпеса (ВПГ, HSV), но также характеризуются улучшенной растворимостью и меньшей активностью в отношении карбоангидразы. Такие характеристики данных соединений приводят к улучшенному фармакокинетическому профилю и, как следствие, к высокой противовирусной активности *in vivo*. Поэтому данные соединения могут применяться для лечения и профилактики нарушений, вызванных вирусами, в особенности вирусами герпеса, в частности нарушений, вызываемых вирусами простого герпеса.

Соединения, имеющие общую формулу (I) и формулу (II) по настоящему изобретению, демонстрируют неожиданно пониженную активность в отношении карбоангидразы.

Таким образом, данные соединения не обладают нецелевой активностью или обладают, по меньшей мере, сниженной нецелевой активностью, в частности характеризуются отсутствием побочных эффектов или пониженными побочными эффектами, вызванными карбоангидразной активностью, такими как уро-

телиальная гиперплазия или диуретическая фармакологическая активность (G. Durand-Cavagna et al. *Fund. Appl. Toxicol.* 1992, 18:137).

Повышенная растворимость облегчает введение данных соединений в состав препаратов, улучшает ADME характеристики, и особенно благоприятна для приготовления препаратов для внутривенного введения.

Растворимость в воде (PBS, pH 7.4) определяли в Eurofins, Cerep, Panlabs согласно работе С.А. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997, 46:3.

Активность *in vitro*.

Вирусы и клетки.

Вирус простого герпеса HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F, HSV-2 MS, клинические изоляты HSV и резистентные штаммы HSV) выращивали на клетках Vero (ATCC CCL-81) в следующих условиях: клетки выращивали в среде M199 (5% фетальная бычья сыворотка, 2 mM глутамин, 100 МЕ/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин) во флаконах для клеточных культур при 37°C и 5% CO₂. Клетки разделяли дважды в неделю (1:4). Для инфицирования среду удаляли, клетки промывали раствором Хенкса, обрабатывали раствором 0.05% трипсина, 0.02% ЭДТА и инкубировали с плотностью 4×10⁵ клеток/мл в описанных выше условиях 24 ч. Среду удаляли и добавляли раствор вируса с множественностью заражения <0.05 в объеме 2 мл на 175 см² поверхности. Инфицированные клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 ч, затем доводили объем среды до 50 мл на 175 см² флакона. Через 3 дня после инфицирования в культурах были видны явные признаки цитопатического эффекта. Вирус высвобождали посредством двукратного замораживания (-80°C) и оттаивания (37°C) инфицированных культур. Остатки клеток удаляли центрифугированием (300g, 10 мин, 4°C) и замораживали надосадочный раствор в виде аликвотных проб при -80°C.

Титр вируса определяли посредством анализа бляшкообразования. С этой целью высевали клетки Vero в 24-луночные планшеты с плотностью 4×10⁵ клеток на лунку и после 24 ч инкубирования (37°C, 5% CO₂) инфицировали добавлением 100 мкл инокулята (разбавления (от 10⁻² до 10⁻¹²) стокового вирусного раствора). Через 1 ч после инфицирования удаляли среду и покрывали клетки добавлением 1 мл покровной питательной среды (0.5% метилцеллюлоза, 0.22% бикарбонат натрия, 2 mM глутамин, 100 МЕ/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин, 5% фетальной бычьей сыворотки в минимальной питательной среде Игла с солью Эрла) и инкубировали 3 дня в клеточном инкубаторе (37°C, 5% CO₂). Затем фиксировали клетки 4%-ным формалином в течение 1 ч, промывали водой, окрашивали красителем Гимза в течение 30 мин, затем промывали и сушили. Определяя количество бляшек, оценивали титр вируса. Стоковые растворы, применяемые для экспериментов, имели титр от 1×10⁵/мл до 1×10⁸/мл.

Противовирусную активность оценивали с применением запатентованной (DE 10235967 и WO 2004/015416) и впоследствии опубликованной методики анализа активности и селективности (G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* 2004; 9:578) в 96- или 384-луночных микропланшетах, используя различные линии клеток нейронного, лимфоидного и эпителиального происхождения, такие как, например, Vero (клетки почки африканской зеленой обезьяны), MEF (мышинные эмбриональные фибробласты), HELF (эмбриональные фибробласты человека), NT2 (линия нейронных клеток человека) или Jurkat (линия лимфоидных Т-клеток человека). Ниже описаны соответствующие детали экспериментов из упомянутого выше патента и публикации для оценки противовирусной активности соединений по настоящему изобретению.

Влияние соединений на распространение цитопатогенного эффекта определяли в сравнении с соединением сравнения - натрия ацикловиром (Зовиракс™), одобренным для клинического применения средством химиотерапии герпеса.

Соединения (50 mM стоковый раствор в ДМСО) исследовали на микропланшетах (например, на 96-луночных плоскодонных микропланшетах для культур клеток) при финальной концентрации от 250 до 0.5 мкМ или, в случае соединений с сильным противовирусным действием от 250 до 0.5 нМ в 2-4 повторностях (от 4 до 2 веществ на планшете). Также оценивали токсический и цитостатический эффекты или выпадение соединений в осадок. После надлежащего разбавления соединений (1:2) на микропланшете в соответствующей среде (100 мкл) добавляли суспензию клеток (50 мкл, 1×10⁴ клеток на лунку), таких как, например, клетки Vero, в M199 (среда 199 с 5% фетальной бычьей сыворотки, 2 mM глутамин и, необязательно, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин), или клеток MEF или HELF в EMEM (минимальная питательная среда Игла с 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 mM глутамин и, необязательно, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин), или NT2- и Jurkat клеток в DMEM (4.5 мг/л глюкоза плюс пиридоксин) с 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 mM глутамин, 1 mM пируват натрия, заменимые аминокислоты и, необязательно, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин) в каждую лунку, и клетки в нужных лунках инфицировали соответствующим количеством вируса (HSV-1 или HSV-2, с множественностью заражения 0.0025 для клеток Vero, HELF и MEF и множественностью заражения 0.1 для клеток NT2 и Jurkat). Затем планшеты инкубировали при 37°C в CO₂ инкубаторе клеток (5% CO₂) несколько дней. После этого времени "газон" клеток, например клеток Vero, в контрольных вирусных образцах, не содержащих испытуемых соединений, берущий начало из 25 центров заражения,

полностью разрушен или лизирован вследствие цитопатогенного эффекта (ЦПЭ) вирусов герпеса (100% ЦПЭ). Планшеты сначала оценивали визуально с помощью микроскопа и затем анализировали с применением флуоресцирующего красителя. В этой цели надсадочный раствор из всех лунок отсасывали и лунки заполняли добавлением 250 мкл PBS (фосфатно-солевой буфер) промывного раствора. Затем отсасывали PBS и добавляли во все лунки 200 мкл раствора флуоресцирующего красителя (флуоресцеина диацетат, 10 мкг/мл в PBS). После 30-90 мин инкубирования планшеты считывали в флуоресцентном детекторе при длине волны возбуждающего света 485 нм и длине волны испускаемого света 538 нм. IC_{50} - это полумаксимальная интенсивность флуоресценции относительно незараженного клеточного контроля (значение 100%). Значение IC_{50} [%] ((зараженные вирусом клетки с добавлением соединения минус зараженные вирусом клетки без добавления соединения) деленные на (контрольный образец зараженных клеток с добавлением Зовиракса минус зараженные клетки без добавления соединений) \times 100) можно также сопоставить с контрольным образцом, содержащим подходящее активное соединение (см. описание анализа: зараженные клетки в присутствии подходящих концентраций противовирусного соединения, такого как, например 20 мкМ Зовиракс). Этот контрольный образец с активным соединением достигает значений интенсивности флуоресценции примерно 85-100% относительно незараженного контрольного образца клеток. Результаты для некоторых соединений обобщены в табл. 1.

Таблица 1

Примр	IC_{50} (Vero, зараженные HSV-1)	IC_{50} (Vero, зараженные HSV-2)	IC_{50} (HSV-1 АСV-резистентные)
3	5-50 нМ	5-50 нМ	5-50 нМ
3-1	5-50 нМ	5-50 нМ	5-50 нМ
7	25-100 нМ	25-100 нМ	25-100 нМ
4	100-500 нМ	100-500 нМ	100-500 нМ
12	0,1-1 мкМ	0,1-1 мкМ	0,1-1 мкМ
13	0,3-3 мкМ	0,3-3 мкМ	0,3-3 мкМ
14	1-5 мкМ	1-5 мкМ	1-5 мкМ
P4b	2-6 мкМ	2-6 мкМ	2-6 мкМ
9	25-100 мкМ	25-100 мкМ	25-100 мкМ
Ацикловир	0,5-3 мкМ	0,5-3 мкМ	>25 мкМ

Предпочтение отдается противовирусным соединениям по настоящему изобретению, у которых значение IC_{50} (HSV-1/Vero) в описанном выше анализе активности и селективности предпочтительно ниже 100 мкМ, более предпочтительно ниже 10 мкМ и особенно предпочтительно ниже 1 мкМ.

Соединения по настоящему изобретению, таким образом, представляют собой активные соединения, которые можно применять для лечения и профилактики нарушений, вызванных вирусами, в частности вирусами герпеса и в особенности вирусами простого герпеса.

Неожиданно было обнаружено, что также и промежуточные соединения из описанных в настоящем тексте способов получения проявляют хорошую активность и применимость по заявленным показаниям. Соответственно, настоящее изобретение касается также промежуточных соединений, описанных в настоящем тексте, а также соответствующего медицинского применения таких промежуточных соединений, демонстрирующих хорошую активность и применимость по указанным показаниям.

Заслуживающие упоминания примеры областей показаний:

1) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у пациентов с проявлениями герпеса на губах, генитального герпеса и обусловленного герпесом кератита, болезни Альцгеймера, энцефалита, пневмонии, гепатита и т.д.

2) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у пациентов с подавленным иммунитетом (например, пациенты со СПИД, пациенты с раковыми заболеваниями, пациенты с генетическим иммунодефицитом, пациенты после трансплантаций).

3) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у новорожденных и младенцев.

4) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у герпесоположительных пациентов, в частности у пациентов с простым герпесом, для подавления рецидивов (супрессивная терапия).

5) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у герпесоположительных пациентов, в частности у пациентов с простым герпесом, резистентных к нуклеозидной противовирусной терапии, такой как терапия ацикловиром, пенцикловиром, фамцикловиром, ганцикловиром, валацикловиром и т.д.

Активность карбоангидразы.

Активность карбоангидразы II и ее подавление оценивали согласно работе R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. 2006, 11:782 или, в случае карбоангидразы I, согласно работе A.R. Katritzky et al. J. Med. Chem. 1987, 30:2058, на человеческом исходном материале.

Ниже описана методика определения ферментативной активности карбоангидразы при комнатной температуре методом с рН индикатором.

1 мкл ингибитора (50 мМ стоковый раствор в ДМСО) разбавляли до финальной тестируемой концентрации в диапазоне от 100 мкМ до 1 нМ (или 1 мкл воды в контрольных образцах) и инкубировали 2 мин с 0.5-2 ФЕ человеческой карбоангидразы I (180 Ед/мг) в 400 мкл воды и 200 мкл раствора индикатора фенолового красного (20 мг/л). Ферментативная единица (ФЕ) - это количество, которое удваивает скорость, наблюдаемую без катализатора. Реакцию гидратации инициировали добавлением 100 мкл 0.5 М бикарбонатного буфера (0.3 М Na₂CO₃; 0.2 М NaHCO₃) и последующим добавлением CO₂ через иглу (0.7×30 мм; 22G×1.25) в раствор для проведения анализа, со скоростью 10 мл газа в минуту. Засекали время до изменения цвета (рН 7.2) с помощью микрохронометра или секундомера.

Процент подавления вычисляли следующим образом:

(время до изменения цвета без фермента - время до изменения цвета с ферментом и ингибитором)/(время до изменения цвета без фермента - время до изменения цвета с ферментом).

Значение IC₅₀ (ингибирующая концентрация) означает молярное количество ингибитора, которое снижает ФЕ-активность в тест-системе на 50%.

В описанной тест-системе обнаружили отсутствие подавления карбоангидразы или уменьшенное подавление карбоангидразы в случае примера 3, и, в отличие от него, пример 87 (WO 2001/047904) продемонстрировал подавление карбоангидразы с диапазоном IC₅₀ 1-3 мкМ.

Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Пример	IC ₅₀ (мкМ)
	Человеческая карбоангидраза II
3	>5
Сравн. пример 87 (WO2001/47904)	1,7
ацетазоламид	0,026

Растворимость в воде (PBS, рН 7.4).

Измерение растворимости в воде проводили согласно работе Lipinski, C.A. et al. (1997), Adv. Drug Del. Rev., 46:3-26. Необходимая информация из литературы приведена ниже.

Растворимость в воде (мкМ, встряхиваемая колба, 24 ч инкубирования, комнатная температура) для соединения (10 мМ стоковый раствор в ДМСО) определяли посредством сравнения площади основного пика (ВЭЖХ-UV/VIS) в калибровочном стандарте (200 мкМ), содержащем органический растворитель (метанол/вода, 60/40, об./об.), с площадью соответствующего пика в буферном образце (PBS, рН 7.4). Кроме того, определяли хроматографическую чистоту (%) как соотношение площади основного пика к общей площади пиков в ВЭЖХ-хроматограмме калибровочного стандарта.

В водной тест-системе для оценки растворимости была обнаружена значительно увеличенная растворимость (по меньшей мере на порядок) для примера 3, по сравнению с примером 87 (WO 2001/047904).

Полученные результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Пример	Растворимость [мкМ] (PBS, рН 7.4, тестируемая концентрация 200 мкМ)	Длина волны детектора [нм]	Хроматографическая чистота [%]
3	16,2	260	99
Сравн. пример 87 (WO2001/47904)	0.7	260	100
Симвастатин	18.7	230	100

Активность *in vivo*.

Фармакокинетика.

Параметры фармакокинетики определяли для соединения из примера 3 на самцах мышей линии C57BL/6J при внутривенном введении (*i.v.*) в дозировке 5 мг/кг (5% ДМСО в гетерологичной плазме, 2,5 мл/кг) и при пероральном введении (*p.o.*) в дозировке 10 мг/кг (ДМСО/ 0,5% НРМС (5:95), 5 мл/кг). Максимальная концентрация в плазме крови при дозировке 10 мг/кг (*p.o.*) достигала 13,9 мкМ (C_{max}) через 1 ч (t_{max}) после введения. Конечный период полувыведения составляет ~3.5 ч при пероральном введении в дозировке 10 мг/кг, и соответствующая биодоступность составляет 94%. Были обнаружены значительные концентрации в мозге мышей (2-3 мкМ, 1000 нг соединения на 1 г мозга) через 6 ч после перорального введения в дозировке 10 мг/кг.

Животная модель.

Эксперименты на животных проводили согласно патенту WO 2001/047904 или последующим публикациям (U.A.K. Betz et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46:1766 или G. Kleymann et al. Nat. Med. 2002; 8:392). Ниже описаны детали эксперимента из указанного выше патента и публикации по оценке противовирусной активности соединений по настоящему изобретению *in vivo* (животные модели).

Животные.

Самки мышей 6-недельного возраста, линии BALB/ABom, приобретены у коммерческого поставщика.

Заражение.

Животных подвергали анестезии диэтиловым эфиром в закрытом стеклянном сосуде. 50 мкл разбавления стокового вируссодержащего раствора (инфицирующая доза 5×10^4 БОЕ (бляшкообразующие единицы)) вводили в нос усыпленных животных с помощью пипетки. У 90-100% животных такая инфицирующая доза вызывает гибель вследствие системной инфекции с выраженными симптомами в респираторной и центральной нервной системе в среднем в течение 5-8 дней.

Тестирование и оценка.

Через 6 ч после заражения животным вводили соединение в дозировке 0.1-150 мг/кг массы тела, 3 раза в сутки в 7.00, 14.00 и 19.00, или 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00, или 1 раз в сутки в 13.00 в течение 5 дней. Соединения были растворены в ДМСО и ресуспендированы в 0,5%-ном растворе НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) в воде или PBS (ДМСО/0,5% НРМС (макс. 5:95 в идеале 1,5% ДМСО, 0,5% НРМС в воде или PBS)). После последнего введения продолжали отслеживать состояние животных и фиксировали время смерти.

Сравнение кривых выживания показало для соединения из примера 3, например, значение ED_{50} менее 10 мг/кг для HSV-1, где ED_{50} означает, что 50% зараженных животных выживало при такой дозировке.

Новые действующие вещества можно известным образом ввести в состав общеизвестных готовых форм, таких как таблетки, капли, покрытые сахаром таблетки, пилюли, гранулы, аэрозоли, сиропы, применяя фармацевтически приемлемые носители и растворители. Терапевтически активное соединение в каждом случае должно присутствовать в концентрации примерно от 0,1 до 99% от общего веса смеси, т.е. в количестве, достаточном для обеспечения целевого режима дозирования.

Препараты готовят, например, посредством разведения действующих веществ растворителями и/или вспомогательными веществами, при необходимости с применением эмульгаторов и/или диспергаторов и при возможности, например, если разбавителем является вода, с применением подходящих органических растворителей в качестве вспомогательных растворителей.

Введение осуществляют обычным способом, предпочтительно перорально, парентерально или местно, в частности сублингвально или внутривенно.

В случае парентерального введения можно применять растворы действующих веществ, приготовленных в подходящих жидких носителях.

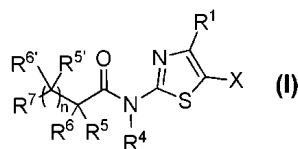
В целом, было подтверждено, что в случае внутривенного введения предпочтительно применять количества примерно от 0,001 до 20 мг/кг, предпочтительно примерно от 0,01 до 10 мг/кг веса тела для достижения эффективных результатов, а в случае перорального введения дозировка предпочтительно составляет примерно от 0,01 до 30 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 20 мг/кг веса тела.

Несмотря на это, может оказаться необходимым, при наличии такой возможности, выйти за указанные пределы, и, в частности, это зависит от веса тела или способа введения, от индивидуального ответа на лекарственное средство, типа препарата и времени или интервалов между введениями. Так, в некоторых случаях можно обойтись количествами меньше указанного нижнего предела, а в других случаях необходимо превысить указанный верхний предел. В случае введения относительно больших дозировок можно посоветовать разделить ее на несколько отдельных порций для введения в течение дня.

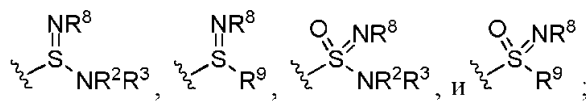
При необходимости можно комбинировать соединения по настоящему изобретению с другими действующими веществами, в частности с противовирусными действующими веществами, в рамках так называемой комбинированной терапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



его энантиомер, диастереоизомер, таутомер, сольват и фармацевтически приемлемая соль, где X выбран из:



R^1 выбран из H, атома галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галоген- C_{3-6} циклоалкила, -O- C_{1-6} алкила, -O-галоген- C_{1-6} алкила и -NH- C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из H, -CN, -NO₂, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} циклоалкила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, C_{0-10} алкилен-(5-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного арила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-OR¹¹, C_{0-10} алкилен-CO₂R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-

$C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- SR^{11} , C_{0-10} алкилен- SO_xR^{13} , C_{0-10} алкилен- SO_3R^{11} , C_{0-10} алкилен- $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}R^{12}$, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют от 1 до 7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксогруппы, $-CN$, $-NO_2$, OR^{11} , $O-C_{2-6}$ алкилен- OR^{11} , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, атома галогена, CO_2R^{11} , $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{11}$, $C(=O)R^{11}$, SR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3R^{11} , $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} циклоалкила, $O-C_{3-10}$ циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, $O-C_{3-10}$ гетероциклоалкила и $NR^{11}R^{12}$;

R^3 выбран из H , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O$ -галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $O-C_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ; или

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O , S или N , и данный цикл не имеет заместителей или имеет от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $O-C_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ;

R^4 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацила, C_{2-6} алкенила, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $O-C_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 и R^5 и R^6 независимо выбраны из H , атома галогена, C_{1-6} алкила, NH_2 , NHC_{1-6} алкила, $N(C_{1-6}алкил)_2$, C_{0-6} алкилен- $C(=O)NH_2$; или

R^5 и R^6 и R^5 и R^6 независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O , S или N , где цикл не имеет заместителей или имеет от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $O-C_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ; или

R^5 и R^5 и R^6 и R^6 независимо вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O , S или N , при этом цикл не имеет заместителей или имеет от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH , оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, $O-C_{1-3}$ алкила, O -галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ;

R^7 выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил не замещены или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH , C_{1-6} алкила, $O-C_{1-6}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, $O-C_{3-6}$ циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, $O-C_{3-6}$ гетероциклоалкила, SO_y-C_{1-6} алкила, CO_2H , $C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, 6-10-членного арила, 5- или 10-членного гетероарила, O -(6-10-членного арила) и O -(5- или 10-членного гетероарила), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH , R^{13} , OR^{13} , CO_2R^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$, SO_y-C_{1-6} алкила, SO_y -галоген- C_{1-6} алкила, SR^{11} , SO_xR^{13} , SO_3R^{11} , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^8 выбран из H , $-CN$, $-NO_2$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} циклоалкила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, C_{0-10} алкилен-(5-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного арила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен- OR^{11} , C_{0-10} алкилен- CO_2R^{11} , C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- SR^{11} , C_{0-10} алкилен- SO_xR^{13} , C_{0-10} алкилен- SO_3R^{11} , C_{0-10} алкилен- $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}R^{12}$, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют 1-7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксогруппы, CN , $-NO_2$, OR^{11} , $O-C_{2-6}$ алкилен- OR^{11} , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, атома галогена, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $CONR^{11}SO_2R^{11}$, COR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3H , $PO(OH)_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{11}$, $NR^{11}CO-NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} циклоалкила, $O-C_{3-10}$ циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, $O-C_{3-10}$ гетероциклоалкила и $NR^{11}R^{12}$;

R^9 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} циклоалкила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, C_{0-10} алкилен-(5-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного арила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен- OR^{11} , C_{0-10} алкилен- CO_2R^{11} , C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- SR^{11} , C_{0-10} алкилен- SO_xR^{13} ,

C_{0-10} алкилен- SO_3R^{11} , C_{0-10} алкилен- $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}R^{12}$, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, $-NO_2$, OR^{11} , O- C_{2-6} алкилен- OR^{11} , C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, атома галогена, CO_2R^{11} , $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, $C(=O)R^{11}$, SR^{11} , SO_xR^{11} , SO_3R^{11} , $P(=O)(OR^{11})_2$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{3-10} циклоалкила, O- C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, O- C_{3-10} гетероциклоалкила и $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкилен- C_{3-10} циклоалкила и C_{0-6} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, OH, оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, O-галоген- C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, SO_2-NHC_{1-3} алкила, $SO_2-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ и SO_2-C_{1-3} алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксогруппы, CH_3 , CHF_2 и CF_3 ;

R^{12} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O, S или N, при этом цикл не имеет заместителей или имеет от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH, оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, O-галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ;

R^{13} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{0-6} алкилен- C_{3-10} циклоалкила и C_{0-6} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, OH, оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, O-галоген- C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-6} гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, SO_2-NHC_{1-3} алкила, $SO_2-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ и SO_2-C_{1-3} алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксогруппы, CH_3 , CHF_2 и CF_3 ;

n выбран из 0 и 1;

x независимо выбран из 1 и 2;

y независимо выбран из 0, 1 и 2;

R^1 необязательно соединен с одним остатком, выбранным из R^2 , R^3 , R^8 , R^9 или R^{12} , образуя 5-8-членный гетероцикл, который не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH, оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, O-галоген- C_{1-3} алкила, SO_2-C_{1-3} алкила, CO_2H ;

для любого из R^1-R^{13} термин "гетероциклоалкил" представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и термин "гетероарил" представляет собой 5-10-членную моно- или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п.1, где

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} ацила, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила, где алкил, ацил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, OH, оксогруппы, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, O-галоген- C_{1-3} алкила;

R^5 и R^6 и R^5 и R^6 независимо выбраны из H и C_{1-3} алкила; или

R^5 и R^6 и R^5 и R^6 независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O, S или N, где цикл не имеет заместителей или имеет 1-4 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, OH, оксогруппы, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ; или

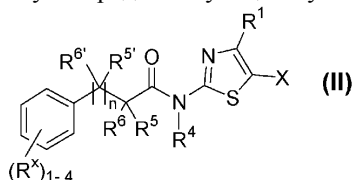
R^5 и R^5 и R^6 и R^6 независимо вместе с двумя соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O, S или N, где цикл не имеет заместителей или имеет от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, OH, оксогруппы, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ;

R^7 выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, $-CN$, $-NO_2$, OH, R^{13} , OR^{13} , CO_2R^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=O)OR^{13}$, $OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=S)OR^{13}$, $OC(=S)NR^{11}R^{12}$, SO_y-C_{1-6} алкила, SO_y -галоген- C_{1-6} алкила, SR^{11} , SO_xR^{13} , SO_3R^{11} , $SO_2NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{13}$, $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$;

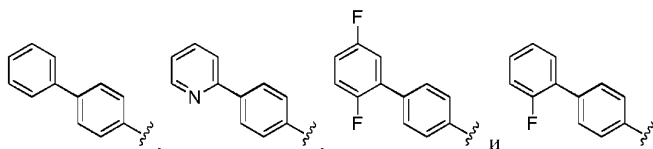
остальные заместители имеют значения, указанные в п. 1;

для любого из R^1 - R^{13} термин "гетероциклоалкил" представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и термин "гетероарил" представляет собой 5-10-членную моно- или бициклическую гетероароматическую кольцевую систему, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

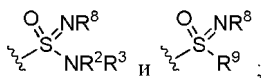
3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^7 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1-4 заместителями (R^x), где 1-4 заместителя R^x могут независимо иметь значение возможных заместителей R^7 по любому из предшествующих пунктов, и имеющее формулу (II)



4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^7 выбран из:



5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X выбран из:



R^1 выбран из H, атома галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галоген- C_{3-6} циклоалкила, -O- C_{1-6} алкила, -O-галоген- C_{1-6} алкила и -NH- C_{1-6} алкила.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 и R^3 независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, -O- C_{1-3} алкила, -O-фтор- C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{3-6} гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), CHF₂ и CF₃; или

R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный цикл, содержащий атомы углерода, в котором один атом углерода может быть заменен гетероатомом, выбранным из O, S или N, где цикл не имеет заместителей или имеет 1-4 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из F, Cl, OH, оксогруппы, Me (-CH₃), CHF₂ и CF₃;

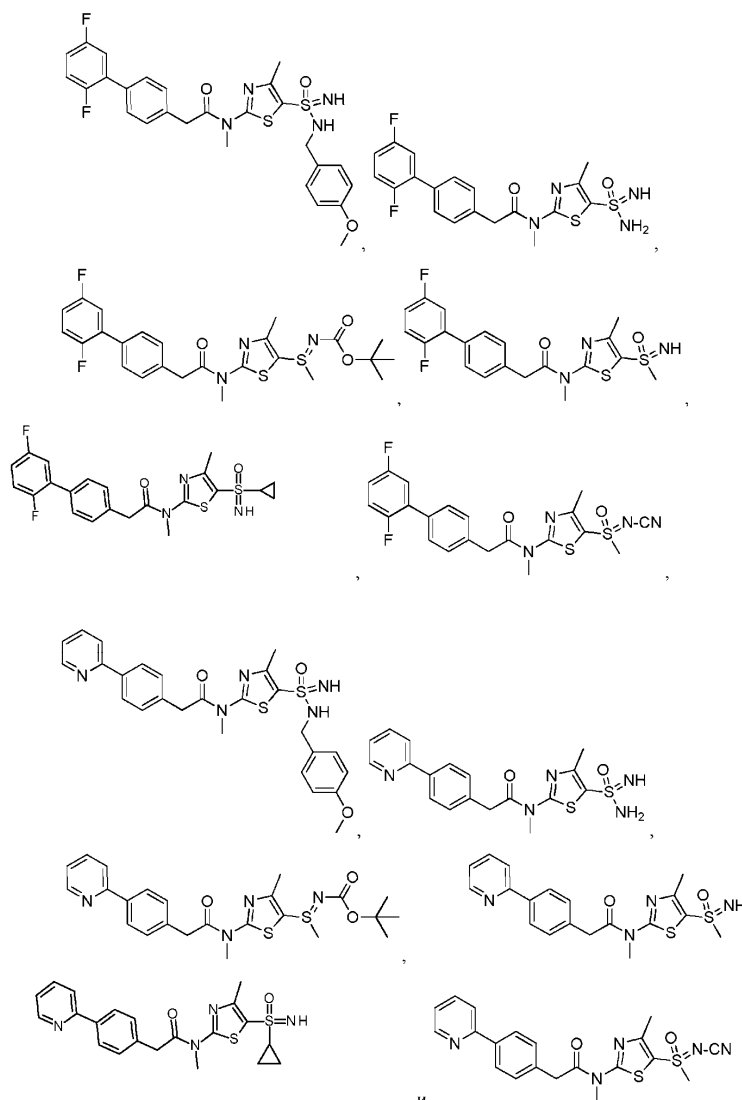
R^8 выбран из H, -CN, -NO₂, OH, C_{1-3} алкила, O- C_{1-3} алкила, фтор- C_{1-3} алкила и O-фтор- C_{1-3} алкила;

R^9 выбран из C_{1-3} алкила, т-бутила, фтор- C_{1-3} алкила и -циклопропила;

R^{12} независимо выбран из H, Me (-CH₃) и Et (-CH₂-CH₃).

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где n равно 0.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из:



9. Применение соединения по любому из пп.1-8 в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями.

10. Применение по п.9, где указанное заболевание или нарушение связано с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, включая вирусы простого герпеса.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 в лечении или профилактике нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, включая болезнь Альцгеймера.

12. Применение по любому из пп.9-11, в лечении и профилактике герпетических инфекций, включая инфекции простого герпеса, у пациентов с симптомами герпеса на губах, генитального герпеса и обусловленного герпесом кератита, у пациентов с болезнью Альцгеймера, энцефалита, пневмонии, гепатита, у пациентов с подавленной иммунной системой, включая пациентов со СПИД, пациентов с раковыми заболеваниями, пациентов с генетическим иммунодефицитом, пациентов после трансплантаций, у новорожденных и младенцев, у герпес-положительных пациентов, включая пациентов с простым положительным герпесом, для подавления рецидивов (супрессивная терапия), и у пациентов, включая герпес-положительных пациентов и пациентов с простым положительным герпесом, резистентных к нуклеозидной противовирусной терапии к ацикловиру, пенцикловиру, фамцикловиру, ганцикловиру и валацикловиру.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусной активностью, содержащая одно или больше соединений по любому из пп.1-8 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или наполнитель и/или по меньшей мере одно другое противовирусное вещество, выбранное из ацикловира, валацикловира, пенцикловира, ганцикловира, фамцикловира, трифлуридина, фоскарнета и цидофовира.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2