

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090620 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.10(22) Дата подачи заявки  
2018.10.04

(51) Int. Cl. *C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 277/54* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*A61K 31/426* (2006.01)

## (54) ЭНАНТИОМЕРЫ ЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 17195047.0

(32) 2017.10.05

(33) EP

(86) PCT/EP2018/077022

(87) WO 2019/068817 2019.04.11

(71) Заявитель:  
ИННОВЕЙТИВ МОЛЕКЮЛЗ ГМБХ  
(DE)

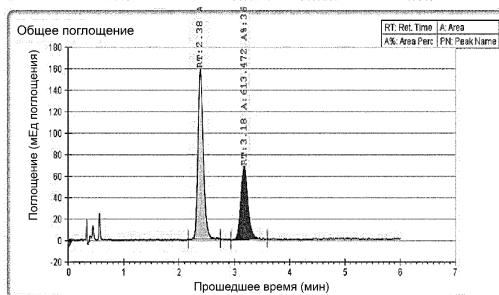
(72) Изобретатель:  
Клейманн Геральд, Геге Кристиан  
(DE)

(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение касается новых противовирусных соединений с определенной стереоконфигурацией, в особенности определенных новых энантиомеров, способа их получения и их применения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве противовирусных лекарственных средств.

Injection Info  
Injection Date Time Stamp 6/26/2017 2:52:00 PM  
Injection Volume 5  
Co-Solvent MeOH  
Column OJ-H (4.6\*100\*5um)  
Sample ZFX-435-M  
Sample Well P1: 10  
Column Temperature 39.3  
CO2 Flow Rate 2.0  
Co-Solvent Flow Rate 1.3  
Co-Solvent % 30  
Total Flow 4  
Front Pressure 157  
Back Pressure 120  
Pressure Drop 37  
FIDA Start Wavelength 214  
FIDA Stop Wavelength 359

| Peak Number | RT (min) | Area      | Area %  | Height   |
|-------------|----------|-----------|---------|----------|
| 1           | 2.38     | 1048.0079 | 63.0768 | 156.3687 |
| 2           | 3.18     | 613.472   | 36.9232 | 68.6344  |



A1

202090620

202090620

A1

## ЭНАНТИОМЕРЫ ЗЕМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается новых противовирусных соединений с определенной стереоконфигурацией, в особенности определенных новых энантиомеров, 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 альфагерпесвирусы 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 тиазолиламида 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 настоящей патентной заявке 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 С. Ziegler et al., J. Org. Chem. 1960:25,1454. Кроме того, в German Offenlegungsschrift 2101640 описаны N-тиазол-2-ил-амиды и -мочевины, обладающие гербицидным действием.

WO97/24343 касается производных фенилтиазола, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO99/42455 также касается производных фенилтиазола, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO99/47507 касается производных 1,3,4-тиадиазолов, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO0147904 (A1) и соответствующий US2004/0006076 касаются тиазолиламидов, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO2003/000259 касается местного применения тиазолиламидов.

WO2004060860 (A2) касается способа подавления репликации вируса герпеса.

WO0220014 (A1) касается неконкурентных ингибиторов геликазы-праймазы.

WO0212211 (A1) касается обратных производных тиазолиламида.

WO0053591 (A1) касается производных тиазолилмочевины и их применения в качестве противовирусных средств.

WO03000260 (A1) касается тиазолиламидов и их применения в качестве противовирусных средств.

WO0196874 (A1) и EP1319185 (A1) касаются способа идентификации соединений, обладающих противогерпесвирусным действием.

WO2004015416 касается способов идентификации средств, обладающих противомикробным действием.

WO03007946 касается вторичных производных 1,3-тиазол-5-ил сульфонамида и их применения в качестве противовирусных средств.

WO0076966 касается производных индолиниламида.

DE19959958 касается новых амидных производных 2-уреидо-тиазол-5-сульфоновой кислоты, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно против инфекций простого герпеса.

DE10210319 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.

DE10129717 касается комбинированного препарата, содержащего нуклеозидное соединение и производное 5-сульфонил-2-фенилацетамидо-тиазола, который может

применяться в качестве противовирусного средства, эффективного против вирусов герпеса, особенно простого герпеса.

DE10129716 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-фенилацетамидо-тиазола.

DE10044358 касается новых производных тиазол-5-сульфонамида, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для борьбы с инфекцией простого герпеса.

DE10044328 касается новых производных тиазол-5-сульфонамида, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для борьбы с инфекцией простого герпеса.

DE10039265 касается новых производных 2-ациламино-5-аминосульфонил-1,3-тиазола, которые могут применяться в качестве противовирусных средств, особенно для лечения или профилактики вирусных инфекций простого герпеса.

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

WO2006103011 и EP1865921 касаются фармацевтического препарата N-[5-(аминосульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамида.

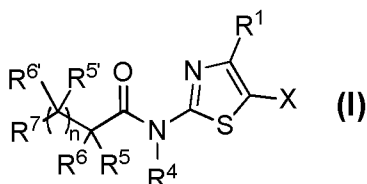
WO2005075435 касается соединений, представляющих собой модуляторы АТФ-связывающего кассетного транспортера, которые применяют, среди прочего, в лечении кистозного фиброза и болезни Альцгеймера.

В WO2018095576, WO2018096170 и WO2018096177 описаны фармацевтические препараты солей или свободных оснований прителавира для наружного применения и новые полиморфы прителавира (например, полугидрат свободного основания или малеатная соль).

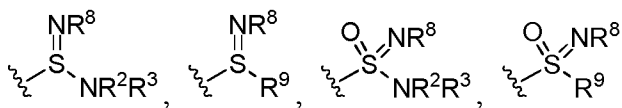
WO2018127207 касается других производных тиазол-5-сульфонамида.

Однако, никакие из перечисленных документов из предшествующего уровня техники не покрывают аминосульфонимидоильные, метилсульфонимидоильные, циклопропилсульфонимидоильные или N-циано-S-метилсульфонимидоильные производные тиазолилацетамидных серий.

В неопубликованной международной заявке PCT/EP2017/058077 описаны новые противовирусные соединения, имеющие общую формулу (I)



, где X может представлять собой



, где заместители имеют указанные в этой заявке значения, однако в ней не раскрыты какие-либо определенные стереоизомеры или определенные стереоконфигурации каких-либо из раскрытых соединений.

В настоящем изобретении описаны новые противовирусные соединения с определенной стереоконфигурацией, имеющие приведенные в настоящем тексте формулы (Ia) и (Ib), определенные новые энантиомеры, а также их неожиданно улучшенные характеристики, а кроме того описан способ их получения из смеси стереоизомеров, имеющих приведенную в настоящем тексте общую формулу (I).

Кроме того, аналогично смеси, содержащей стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, новые выделенные энантиомеры тоже показывают отсутствие или, по меньшей мере, значительное снижение активности в отношении нецелевой карбоангидразы при улучшенной растворимости, и было обнаружено, что они более активно работают в лечении вирусных инфекций, таких как, в частности, вирус простого герпеса.

Еще более неожиданно, энантиомеры, характеризующиеся оптическим вращением против часовой стрелки, лево- или отрицательно-вращающие в поляриметре или при спектроскопии кругового дихроизма, элюирующиеся первыми с указанной хиральной ВЭЖХ колонки, имеют *in vitro* активность выше (по меньшей мере с фактором 2), чем соответствующие энантиомеры, демонстрирующие в поляриметре вращение по часовой стрелке, декстро- или положительное, и при этом элюирующиеся последними с указанной хиральной ВЭЖХ колонки.

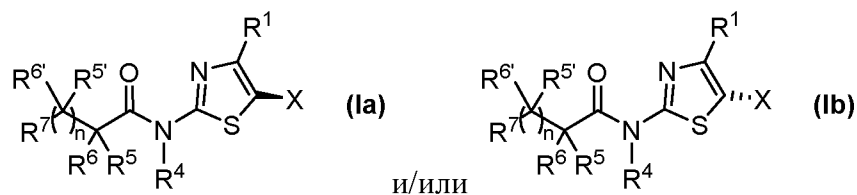
Неожиданно было обнаружено, что энантиомеры с отрицательным удельным вращением имеют большую площадь под кривой в фармакокинетическом профиле, по сравнению с соответствующей смесью стереоизомеров или рацематом или энантиомером с положительным удельным вращением.

Улучшенный фармакокинетический профиль выбранных стереоизомеров обуславливает существенное противовирусное действие у млекопитающих, подходящее для клинических испытаний на людях и применения в качестве лекарственного средства.

Подробное описание изобретения

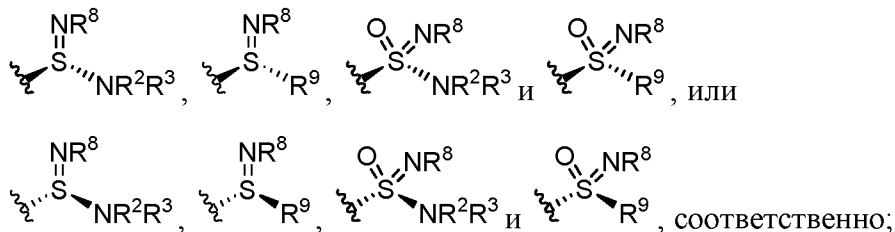
Настоящее изобретение касается противовирусных соединений с определенной

стереоконфигурацией, имеющих общую формулу



их энантиомера, диастереоизомера, таутомера, N-оксида, сольвата, готовой формы и фармацевтически приемлемой соли, где в формуле (Ia) и (Ib)

X выбран из



R<sup>1</sup> выбран из H, атома галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, гидроксi-C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, галоген-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -O-C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила и -NH-C<sub>1-6</sub>-алкила;

R<sup>2</sup> выбран из H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>2-10</sub>-алкенила, C<sub>2-10</sub>-алкинила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-(5-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного арила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, атома галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила и NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила и C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными

из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

R<sup>4</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-ацила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила и C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> независимо выбраны из H, атома галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкила, N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-C(=O)NH<sub>2</sub>;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

или R<sup>5</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

R<sup>7</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкила, O-C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-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, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>,

$$\text{CO}_2\text{R}^{11}, \text{NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{C(=O)R}^{11}, \text{C(=S)R}^{11}, \text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{NR}^{11}\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{NR}^{11}\text{C(=O)OR}^{13}, \\ \text{OC(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{NR}^{11}\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{NR}^{11}\text{C(=S)OR}^{13}, \text{OC(=S)NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{SO}_y\text{-} \\ \text{C}_{1-6}\text{-алкила, SO}_y\text{-галоген-C}_{1-6}\text{-алкила, SR}^{11}, \text{SO}_x\text{R}^{13}, \text{SO}_3\text{R}^{11}, \text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}, \text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}, \\ \text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12},$$

$R^8$  выбран из H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>2-10</sub>-алкенила, C<sub>2-10</sub>-алкинила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-(5-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного арила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>x</sub>-R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, атома галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CONR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>COR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>-CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила и NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^9$  выбран из C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>2-10</sub>-алкенила, C<sub>2-10</sub>-алкинила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-(5-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного арила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, атома галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-</sub>



$_{10}$ -гетероциклоалкила и  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^{11}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1 - 6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$  и  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксо-группы,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  и  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{12}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкила и  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила;

или  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  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, -CN, - $\text{NO}_2$ , OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ;

$\text{R}^{13}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1 - 6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$  и  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксо-группы,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  и  $\text{CF}_3$ ;

n выбран из 0 и 1;

x независимо выбран из 1 и 2;

y независимо выбран из 0, 1 и 2;

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

В контексте настоящего изобретения термин " $\text{C}_{1-10}$ -алкил" означает насыщенную

алкильную цепь, содержащую 1 - 10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Предпочтительным является "C<sub>1-6</sub>-алкил", более предпочтительным является "C<sub>1-4</sub>-алкил", наиболее предпочтительным является "C<sub>1-3</sub>-алкил".

Термин "галоген-C<sub>1-10</sub>-алкил" или "галоген-C<sub>1-6</sub>-алкил", соответственно, означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи замещены на атомы галогена, как описано ниже. Предпочтительным примером является образование -CF<sub>3</sub> группы.

Термин "гидрокси-C<sub>1-6</sub>-алкил" означает, что один или больше атомов водорода в алкильной цепочке, определение которой дано выше, заменены на гидроксильную группу (-OH). Примеры включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 1-гидрокси-2-метил-пропил и т.д.. Предпочтительным примером является гидроксиметил (-CH<sub>2</sub>OH).

Термин "C<sub>2-10</sub>-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-метилгексил и (2E,4E)-гекса-2,4-диенил. Предпочтительным является "C<sub>2-6</sub>-алкенил".

Термин "C<sub>2-10</sub>-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<sub>2-6</sub>-алкинил".

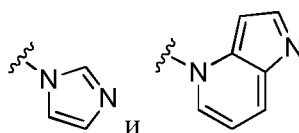
Термин "C<sub>0-10</sub>-алкилен" означает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин "C<sub>0</sub>-алкилен" означает связь. Предпочтительным является "C<sub>0-6</sub>-алкилен".

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

C<sub>3-10</sub>-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<sub>2</sub>. Примеры включают эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 3,6-дигидро-2H-тиопиранил. C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через атом углерода или атом азота. Предпочтительной является C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкильная группа.

5-10-членная моно- или бициклическая гетероароматическая циклическая система (в тексте настоящей заявки 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 тиадиазолил. 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-a]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



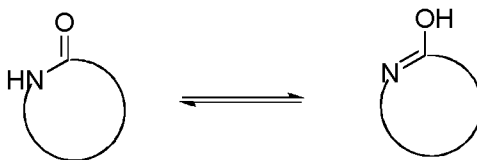
6-10-членная моно- или бициклическая ароматическая система (в тексте настоящей заявки также обозначается как арил) означает ароматический углеродный цикл, такой как фенил или нафтил. Предпочтительными являются 5-6-членные ароматические циклы (арил), такие как, в частности, фенил.

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 пиридиновой группой) с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или надкислотой в инертном растворителе.

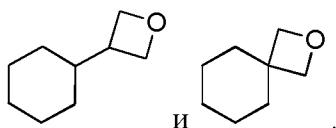
Атом галогена выбран из атома фтора, хлора, брома и иода, предпочтительны атом

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 гидрокси-группы на атоме углерода, соседнем с атомом азота, может возникнуть следующий таутомеризм:



C<sub>3-10</sub>-циклоалкильная или C<sub>3-10</sub>-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.

Оптическое вращение (обозначаемое в тексте как (-) или (+)), указываемое в названии соединения и в номере Примера, относится к значению, измеряемому при 365 нм, если иное не оговорено особо.

Соединения, применяемые или получаемые 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 щелочно-земельных 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, триэтаноламин 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, метансульфокилоту, п-толуолсульфокилоту, нафталиндисульфокислоту, щавелевую кислоту, 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, определенные 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.

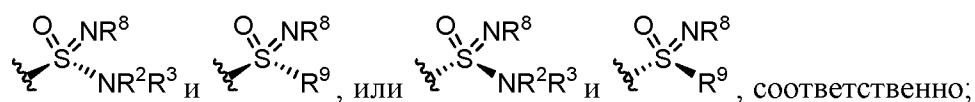
В объем настоящего изобретения включены соединения, которые превращаются в

действующие вещества, имеющие формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb), внутри организма (так называемые пролекарства).

Настоящее изобретение касается, в частности, следующих вариантов осуществления:

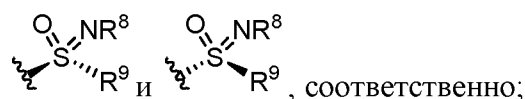
Особенно предпочтительный вариант изобретения касается соединений, имеющих приведенную выше формулу (Ia) и/или (Ib),

где X выбран из



и где  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ , 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 (Ia) и/или (Ib), где X выбран из



и где  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ , n, x и y имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте.

В альтернативном предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^1$  выбран из H, галогена,  $C_{1-6}$ -алкила, галоген- $C_{1-6}$ -алкила, гидроксиг- $C_{1-6}$ -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.

В другом предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^1$  выбран из H, 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.

В более предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил.

В еще более предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой метил или циклопропил.

В альтернативном предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^2$  выбран из H, -CN, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-10}$ -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 оксо-группы, 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 необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена,  $-CN$ , OH, оксо-группы,  $C_{1-3}$ -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 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,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , OH, оксо-группы,  $C_{1-3}$ -алкила, галоген- $C_{1-3}$ -алкила,  $O-C_{1-3}$ -алкила,  $O$ -галоген- $C_{1-3}$ -алкила,  $SO_2-C_{1-3}$ -алкила,  $CO_2H$ ; и

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и x имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В другом предпочтительном варианте в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбраны из H или  $C_{1-3}$ -алкила,

или  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомо азота, к которому они присоединены, формируют 3-8-членное кольцо.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^2$  и  $R^3$  представляют собой H.

В альтернативном предпочтительном варианте в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^8$  выбран из H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>2-10</sub>-алкенила, C<sub>2-10</sub>-алкинила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-(5-10-членный гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членный арил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членный гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>x</sub>-R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил незамещенные или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CONR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>COR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>-CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила и NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; и

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и x имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^8$  выбран из H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкила, -C(=O)R<sup>11</sup> или -C(=O)-O-R<sup>11</sup>, где  $R^{11}$  представляет собой (линейный или разветвленный) C<sub>1-4</sub>-алкил.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления,  $R^8$  выбран из H.

В альтернативном предпочтительном варианте, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

$R^9$  выбран из C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>2-10</sub>-алкенила, C<sub>2-10</sub>-алкинила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-(5-10-членный гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членный арил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-(6-10-членный гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-



алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил незамещенные или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила и NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; и

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и x имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1-10</sub>-алкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>0-10</sub>-алкилен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил незамещенные или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкилен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, галогена; и

R<sup>11</sup> имеет значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления

R<sup>9</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>-алкила и C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и метила.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>9</sup> выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>9</sup> выбран из метила и циклопропила.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, 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, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы,  $C_{1-3}$ -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 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, оксо-группы, Me (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>;

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 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, оксо-группы, Me (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>;

$R^7$  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 (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, 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, -NO<sub>2</sub>, 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,  $SR^{11}$ ,  $SO_xR^{13}$ ,  $SO_3R^{11}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $NR^{11}SO_2R^{13}$ ,  $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$ ;

и где 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,  $R^4$  выбран из  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -ацила,  $C_{3-8}$ -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, оксо-группы,  $C_{1-3}$ -алкила, галоген- $C_{1-3}$ -алкила, O- $C_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $C_{1-3}$ -алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления,  $R^4$  выбран из  $C_{1-3}$ -алкила и галоген-

C<sub>1-3</sub>-алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>4</sup> выбран из Me (-CH<sub>3</sub>).

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup>, и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> независимо выбраны из H, атома галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкила, N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-C(=O)NH<sub>2</sub>;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup>, и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

или R<sup>5</sup> и R<sup>5'</sup>, и R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup>, и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> независимо выбраны из H, C<sub>1-3</sub>-алкила и галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup>, и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> представляют собой атомы водорода.

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

В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, n равен 0.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>7</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкила, O-C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-

алкила, 6-10-членного арила, 5- или 10-членного гетероарила, О-(6-10-членный арил) и О-(5- или 10-членный гетероарил), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, OC(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкила, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; и

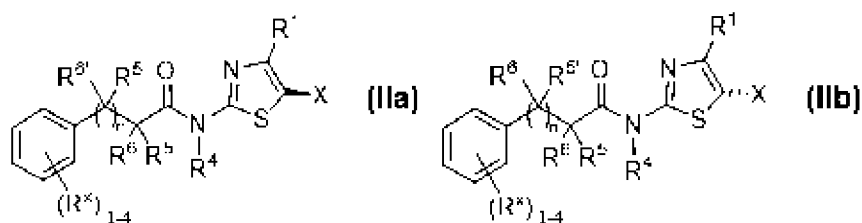
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, x и y имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>7</sup> 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 (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, 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, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, OC(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкила, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкила, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; and

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, x и y имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В ещё более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления, R<sup>7</sup> 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 (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, 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 (-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, где R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 - 4 заместителями (R<sup>x</sup>), которые независимо имеют значения, указанные в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем тексте для возможных заместителей R<sup>7</sup>, и которые представлены формулами (IIa) и (IIb):

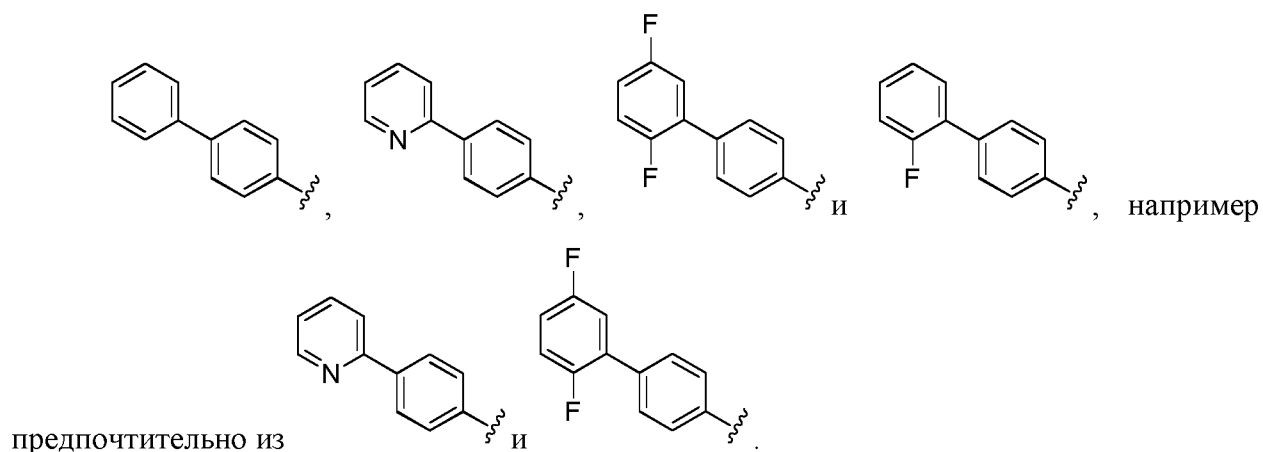


В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления,  $R^7$  выбран из фенила, который необязательно замещен 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me ( $-\text{CH}_3$ ), OMe ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ , 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 ( $-\text{CH}_3$ ), OMe ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ .

В еще более предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления,  $R^7$  выбран из незамещенного фенила, который замещен фенилом или пиридилом, где фенил или пиридил необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me ( $-\text{CH}_3$ ), OMe ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ .

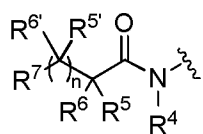
В наиболее предпочтительном варианте осуществления, в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления,  $R^7$  выбран из незамещенного фенила, который замещен фенилом или пиридилом, где фенил или пиридил необязательно замещены 1 - 3 заместителями, выбранными из F, Me ( $-\text{CH}_3$ ), OMe ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ .

Еще более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib) и/или (IIa) и/или (IIb), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, где  $R^7$  выбран из группы, состоящей из

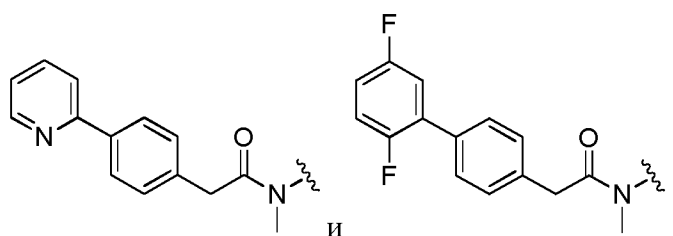
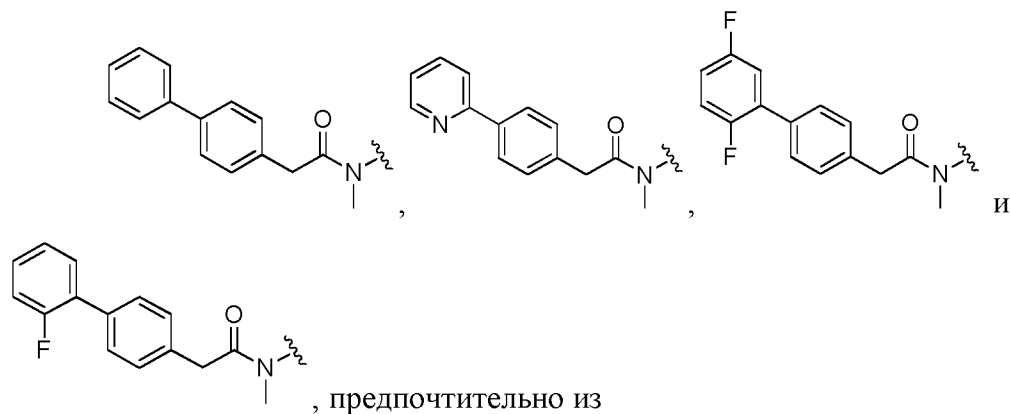


Другой альтернативный вариант осуществления настоящего изобретения касается

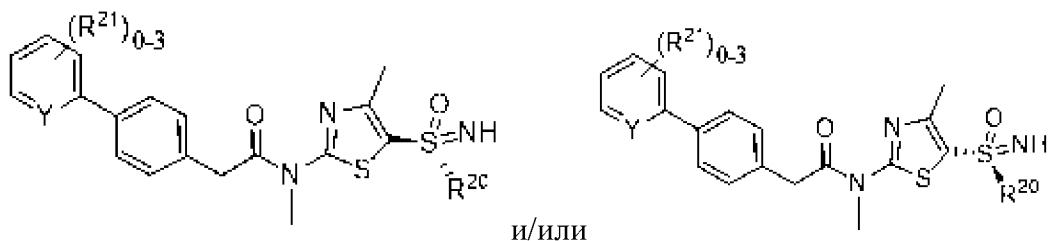
соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, где группа



в формуле (Ia) и/или (Ib) выбрана из группы, состоящей из



В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, формула (Ia) или (Ib) выбрана из



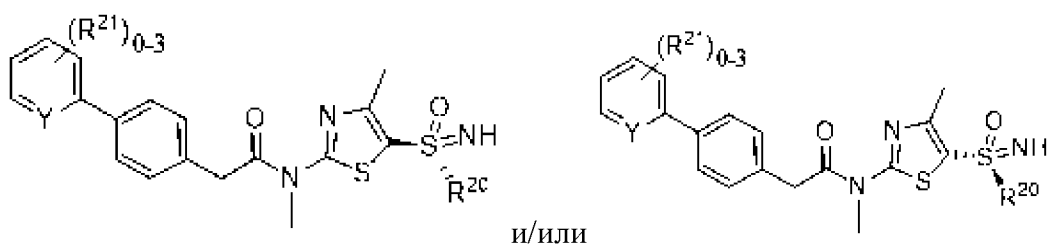
где

$R^{20}$  выбран из  $C_{1-4}$ -алкила и  $C_{3-6}$ -циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1 - 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F или Me;

$R^{21}$  выбран из F, Cl, OH, Me, OMe,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ; и

Y выбран из азота или углерода.

В более предпочтительном варианте осуществления, формула (Ia) или (Ib) выбрана из



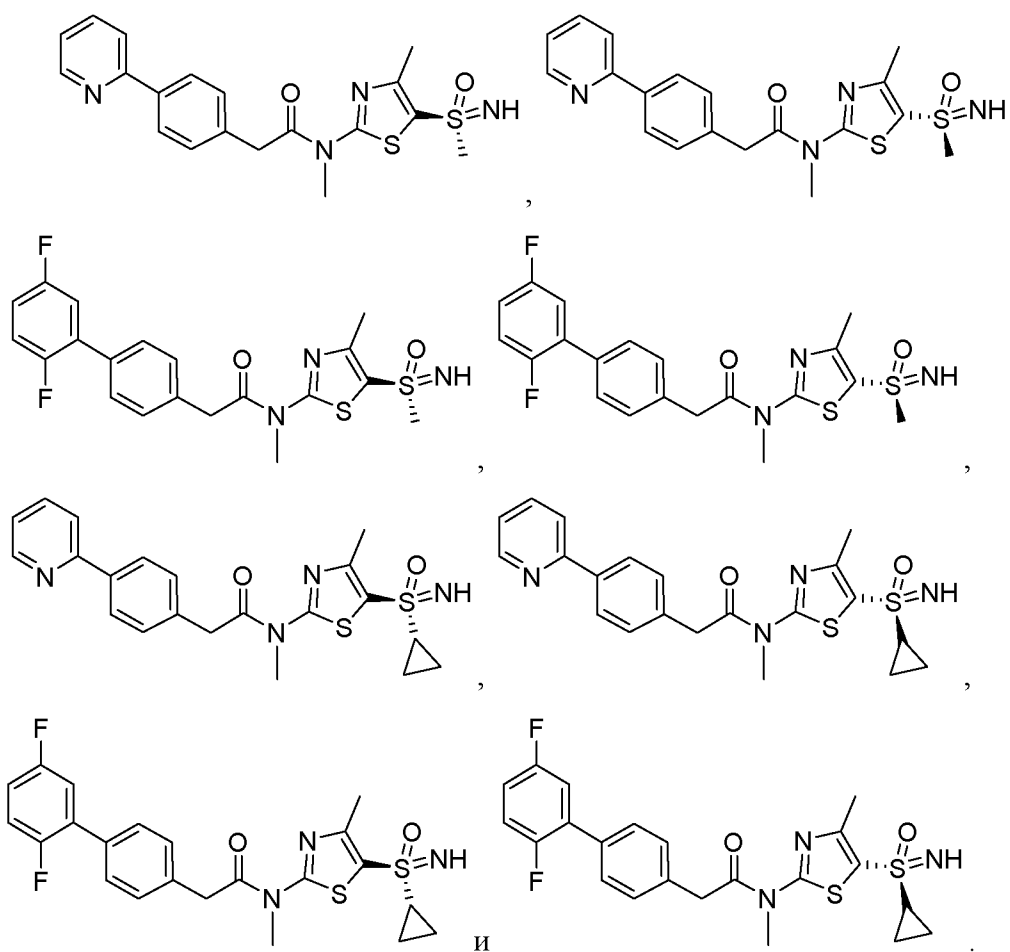
где

$R^{20}$  выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила;

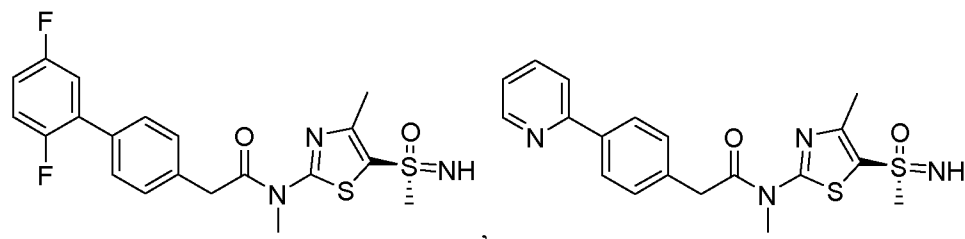
$R^{21}$  выбран из F, Cl, метила,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ; и

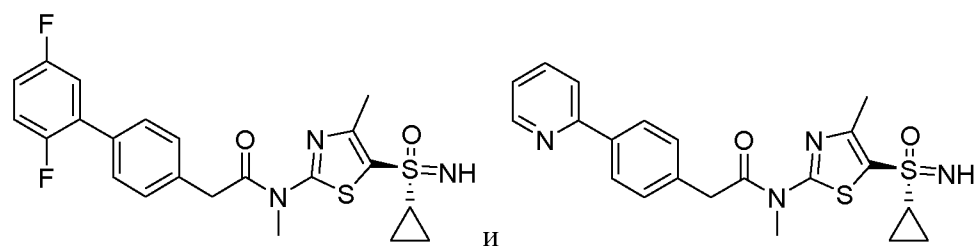
Y выбран из азота или углерода.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Ia) и/или (Ib), выбраны из

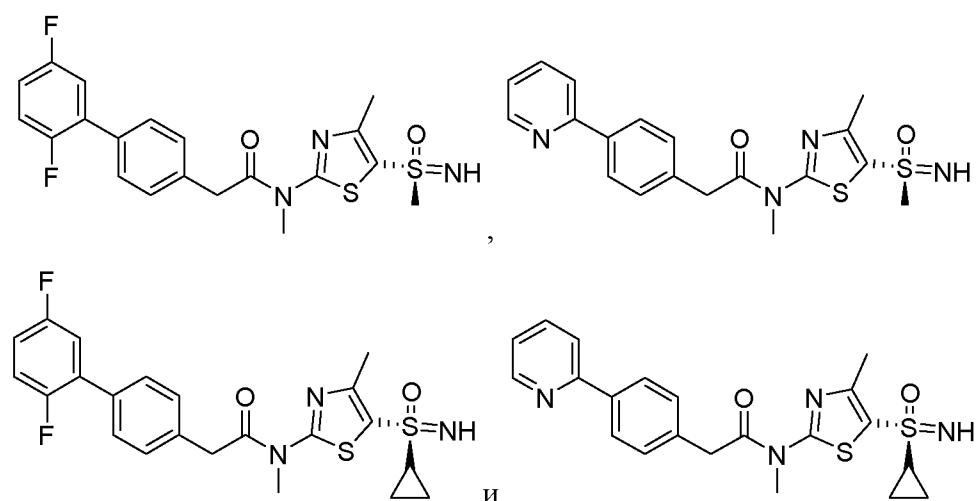


Другой аспект настоящего изобретения касается соединений, имеющих формулу (Ia), которые выбраны из группы, состоящей из





Другой аспект настоящего изобретения касается соединений, имеющих формулу (Ib), которые выбраны из группы, состоящей из



В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Ia) и/или (Ib), выбраны из следующих:

(-)-N-Метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид,

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

(-)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид, и

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

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Ia) и/или (Ib), выбраны из следующего:

(-)-N-Метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Ia) или (Ib), выбраны из следующего:

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

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения,



имеющие формулу (Ia) или (Ib), выбраны из следующего

(-)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид.

В другом альтернативном предпочтительном варианте осуществления, соединения, имеющие формулу (Ia) или (Ib), выбраны из следующего

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

#### Получение энантиомеров

Энантиомеры по настоящему изобретению можно получить разделением и выделением соответствующих стереомерно чистых соединений из продуктов, получаемых нестереоселективным синтезом, дающим смесь соответствующих энантиомеров, с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке, как, например, описано ниже в Примерах 7, 7a, 7b и 7c.

Кроме того, можно получать энантиомеры стереоселективным синтезом, как описано ниже, и, при необходимости, применять далее препаративную ВЭЖХ на хиральной колонке или кристаллизацию хиральных соединений и т.д.

Кроме того, можно получать энантиомеры методами стереоселективного синтеза, как описано ниже. Наиболее известными хиральными соединениями тетракоординированной серы являются сульфоксимины, которые формально получают из ахиральных несимметричных сульфонов при замене одного или двух атомов кислорода на имино-азот. Как следствие, замена обоих атомов кислорода в несимметричных сульфонах на разные имино-группы приводит к другим хиральным тетракоординированным структурам, а именно сульфодиимидам. Интересно, что были также получены хиральные оптически активные сульфонимидоил хлориды. Благодаря наличию хорошей уходящей группы, эти хлориды являются прекрасными субстратами для реакции нуклеофильного замещения и с высокой стереоселективностью дают соответствующие сложные эфиры и амиды.

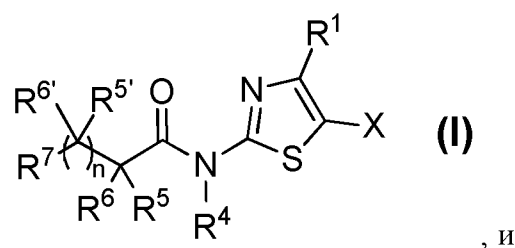
Синтезы оптически активных сульфоксиминов возможны также из оптически активных сульфоксидов. В обзоре Chem. Lett. 2004:33,482 обобщены пути синтеза сульфоксиминов. В недавней публикации Angew. Chem. Int. Ed. 2016:55,7203 дан обзор современного состояния синтеза сульфоксиминов.

Хиральный синтез сульфоксиминов можно осуществить окислением легко доступных хиральных сульфоксидов (например, см. Org. Lett. 2006:8,2349) или путем хирального расщепления рацемического интермедиата или рацемического финального соединения через тартрат (например, см. WO2012038411) или с помощью

камфорасульфокислоты (например, см. Tetrahedron: Asymm. 2001:12,1255).

Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение касается также способа получения соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), например, в частности, соединений по одному из описанных выше вариантов осуществления, где указанный способ включает следующие стадии:

а) получение смеси, содержащей соединения, имеющие формулы (Ia) и (Ib); такая смесь представлена общей формулой (I):

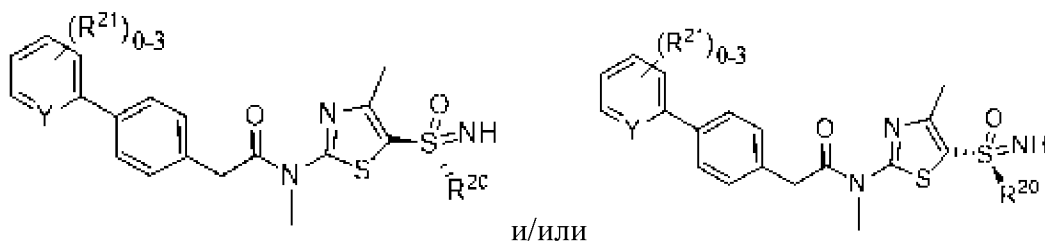


б) разделение и выделение соединений, имеющих формулу (Ia) и/или (Ib), с применением ВЭЖХ на хиральной колонке;

где в формуле (I) заместители имеют значение, указанное в описанных выше вариантах осуществления.

Квалифицированному специалисту будет очевидно, что в способе по настоящему изобретению заместители в формуле (I) имеют значения, соответствующие описанному выше значению каждого конкретного заместителя.

В более предпочтительном варианте осуществления, формула (Ia) и/или (Ib) выбрана из



и на стадии б) разделение на хиральной колонке дает чистый (–)-энантиомер.

В другом аспекте, настоящее изобретение касается способа получения соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), например, в частности, соединений по любому из описанных выше вариантов осуществления, путем стереоселективного синтеза и необязательно – с последующей препаративной ВЭЖХ на хиральной колонке или с кристаллизацией с хиральными соединениями.

Соответственно, в другом аспекте, настоящее изобретение касается соединений, получаемых любым из описанных в настоящем тексте способов.

Другой аспект настоящего изобретения касается соединений по любому из описанных выше вариантов осуществления, а также соединений, получаемых любым из

описанных в настоящем тексте способов, для применения в качестве лекарственного средства.

В частности, настоящее изобретение касается описанных в настоящем изобретении соединений для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями.

Более конкретно, настоящее изобретение касается описанных в настоящем изобретении соединений для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями, причиной которых являются вирусы дикого типа или генетически модифицированные вирусы, кодирующие геликазу и/или праймазу, посредством ингибирования энзимов – геликазы и/или праймазы.

Более конкретно, настоящее изобретение касается описанных в настоящем изобретении соединений для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями, причиной которых являются вирусы дикого типа или генетически модифицированные вирусы, нуклеиновые кислоты которых кодируют геликазу и/или праймазу, и соответствующие энзимы могут ингибироваться указанными соединениями в концентрациях ниже 100 мкМ *in vitro*.

Более конкретно, настоящее изобретение касается применения описанных соединений по настоящему изобретению в лечении или профилактике заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусы простого герпеса или, конкретнее, ВГЧ1, который называют также ВПГ-1, и/или ВГЧ2, который называют также ВПГ-2.

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

В другом аспекте, настоящее изобретение касается применения описанных соединений по настоящему изобретению 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, или при риске распространения вируса без проявления симптомов; у пациентов с подавленным иммунитетом, таких как пациенты со СПИД, пациенты с раковыми заболеваниями, пациенты с генетическим или врожденным иммунодефицитом, пациенты после трансплантаций; новорожденные и младенцы; у герпес-положительных пациентов, в частности, у пациентов с простым герпесом, для подавления рецидивов (супрессивная терапия) или распространения вируса;

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, или резистентных к фоскарнету или цидофовиру.

В другом аспекте, настоящее изобретение касается описанных соединений по настоящему изобретению, 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 по настоящему изобретению, обладающих значением  $ED_{50}$  в животной модели *in vivo*, описанной в Примерах в настоящем изобретении, предпочтительно менее 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, и наиболее предпочтительно  $> 10$  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 соединений по настоящему изобретению 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 соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей соединения по настоящему изобретению.

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 введения, патологического состояния, подвергающегося лечению, и его тяжести. Такую дозировку легко может определить квалифицированный специалист в данной области.

Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с другими действующими веществами, в частности, с одним или более действующими веществами, оказывающими благотворное действие в лечении любого из нарушений или заболеваний, описанных в настоящем тексте. В частности, соединения по настоящему изобретению скомбинированы в композиции по меньшей мере с одним другим действующим веществом, эффективным в лечении заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями (противовирусные действующие вещества), предпочтительно заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса, такими как, в частности, вирусы простого герпеса, и, таким образом, в результате осуществляется так называемая комбинированная терапия. По меньшей мере одно другое действующее вещество, эффективное в лечении заболевания или нарушения, связанного с вирусными инфекциями (противовирусные действующие вещества), предпочтительно выбрано из группы, состоящей из нуклеозидных лекарственных средств, таких как ацикловир, валацикловир, пенцикловир, ганцикловир, фамцикловир и трифлуридин, а также таких соединений, как фомкарнет и цидофовир, или эфир цидофовира [(S)-HPMPC], содержащий гексаэтиленгликолевый фрагмент.

Соответственно, настоящее изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей одно или больше новых соединений по настоящему изобретению 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

Смеси, содержащие соединения по настоящему изобретению, имеющие формулу (Ia) и (Ib) и описанные в любом из описанных выше вариантов осуществления, применяемые на стадии а) описанного выше способа по настоящему изобретению, можно получить комбинацией известных в данной области методов, включая методики, представленные на Схемах I – III неопубликованной международной заявки на патент PCT/EP2017/058077, и включая дополнительные описанные ниже детали.

Синтез кислотного билдинг-блока  $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$  можно осуществлять как описано в WO2001/47904 и вводить его в реакцию сочетания с подходящим

тиазольным билдинг-блоком.

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

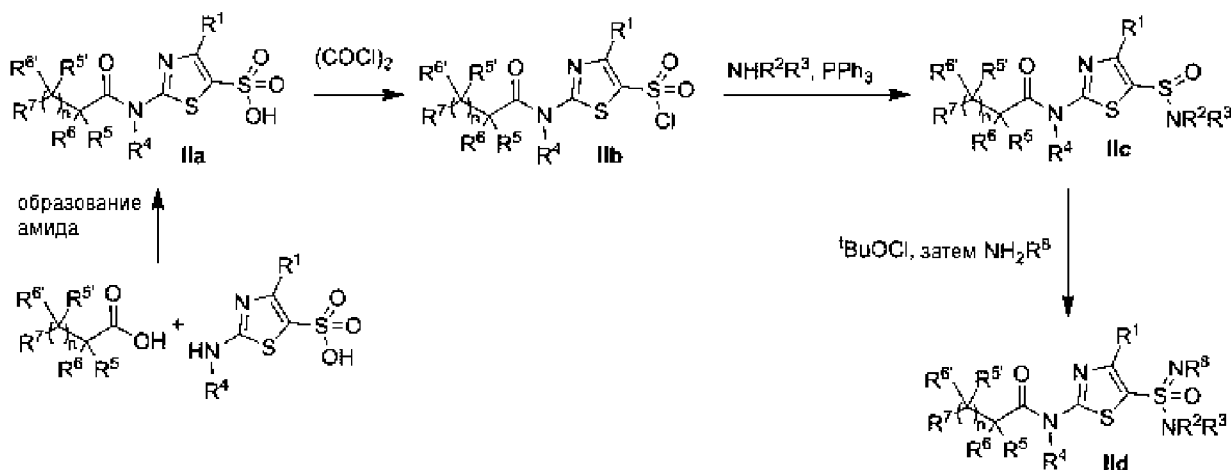


Схема II

Реакция сочетания кислотного билдинг-блока  $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$  с 5-алкилтио-замещенным 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  $NaIO_4/RuCl_3$ , получая сульфониимидоильное производное IIId. В случае, когда  $R^8$  представляет собой циано-группу, можно также применять альтернативный способ ( $H_2NCN$ ,  $PhI(OAc)_2$ , затем mCPBA), описанный в работе S. J. Park et al. (ChemMedChem 2013, 8, 217).



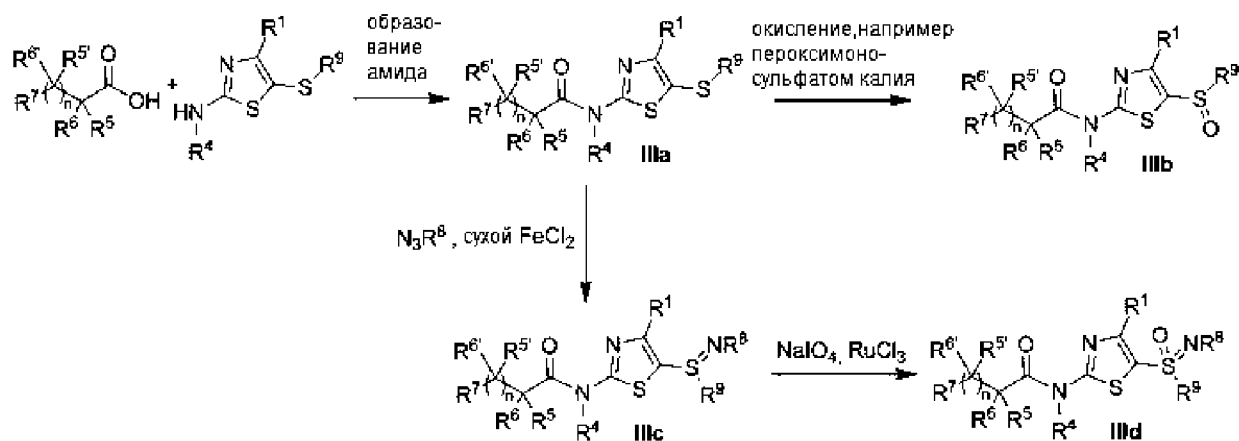
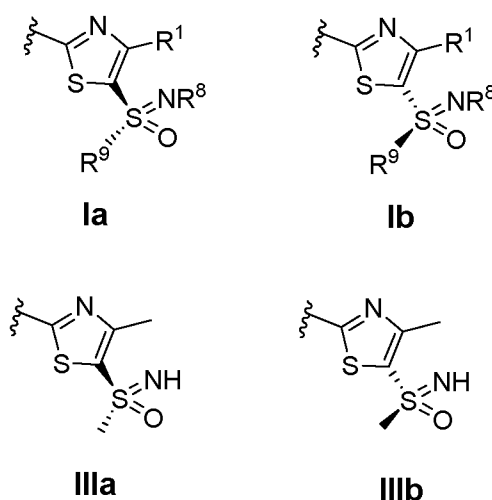


Схема III

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).

Соединения по настоящему изобретению содержат хиральный атом серы, присоединенный к тиазольному кольцу, что приводит к существованию двух энантиомеров, имеющих R- или S-конфигурацию по атому серы, которые являются предметом настоящего изобретения. В частности, в случае S-замещенных сульфоксиминов, изображенных на Схеме IV.



S-энантиомер R-энантиомер

Схема IV

Общие структуры фрагментов Ia и Ib являются парами энантиомеров. В случае, когда  $R^9$  представляет собой алкил, например метил, и  $R^8$  представляет собой протон, как изображено на структурах фрагментов IIIa и IIIb, IIIa имеет S-конфигурацию, а IIIb имеет R-конфигурацию.

Гомохиральные соединения по настоящему изобретению можно получить разделением рацемической смеси методом хроматографии на хиральной неподвижной

фазе, например с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или технологии с применением сверхкритических жидкостей, на подходящей хиральной неподвижной фазе (хиральный материал колонки) и с подходящими подвижными фазами, в надлежащих условиях, таких как скорость потока, давление и температура.

Альтернативно, гомохиральные соединения по настоящему изобретению можно получить методами классического расщепления, применяя формирование подходящей диастереомерной соли с последующей перекристаллизацией и высвобождением свободного основания. Кроме того, рацемическую смесь хиральных сульфоксиминов можно расщепить на энантиомеры методами органокаталитического кинетического расщепления, как описано в работе *J. Am. Chem. Soc.* 2016:138,2166.

Ещё альтернативно, гомохиральные соединения по настоящему изобретению можно получить стереоселективным синтезом, который дает энантимерно обогащенные финальные соединения, которые можно перекристаллизовать с получением энантимерно чистых гомохиральных соединений.

Синтез оптически активных сульфоксиминов возможен также из оптически активных сульфоксидов.

В обзоре *Chem. Lett.* 2004:33,482 обобщены пути синтеза сульфоксиминов. В недавней публикации *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016:55,7203 дан обзор современного состояния области синтеза сульфоксиминов.

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

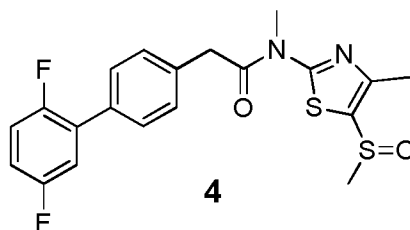
#### Аббревиатуры

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| ACN    | ацетонитрил                       |
| водн.  | водный                            |
| ДХМ    | дихлорметан                       |
| ДМФА   | диметилформамид                   |
| ДМСО   | диметилсульфоксид                 |
| ЭА     | этилацетат                        |
| ч      | час(ы)                            |
| НРМС   | гидроксипропилметилцеллюлоза      |
| ИПС    | изопропиловый спирт               |
| ТГФ    | тетрагидрофуран                   |
| РЕ     | петролейный эфир                  |
| rt     | комнатная температура (23°C ±2°C) |
| насыщ. | насыщенный (водный)               |

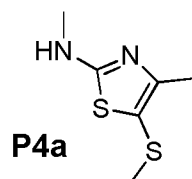
В частности, описанные ниже исходные соединения можно получить как указано далее, в каждом случае они получают в виде смесей (или рацематов), содержащих соответствующие отдельные стереоизомеры/энантиомеры, которые можно получить способом по настоящему изобретению.

## Экспериментальная часть

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

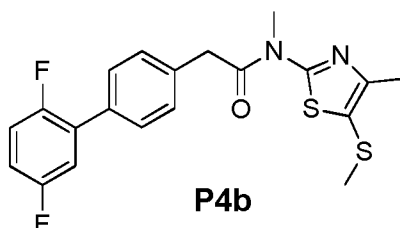


Стадия 1: N,4-диметил-5-(метилтио)тиазол-2-амин (P4a)



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 часов, упаривали и суспендировали в MeCN. После центрифугирования отделяли надосадочный раствор и упаривали. Полученное твердое вещество суспендировали в Et<sub>2</sub>O и центрифугировали, получая интермедиат P4a.

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



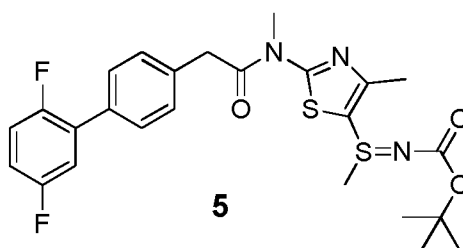
Раствор амина P4a (994 мг; 5.71 ммоль) и DIPEA (1.89 мл, 11.4 ммоль) в ДМФА (3 мл) охлаждали до -20°C, затем добавляли охлажденный раствор 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (1.56 г, 6.28 ммоль; WO 2003/000259) и 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (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 (2х). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2х) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенный органический слой промывали водой (2х) и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали и очищали методом колоночной хроматографии (PE/ДХМ/MeOH = 1:0:0, затем 1:1:0, затем 0:19:1), получая Пример 4 (419 мг, 29%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup>, 841.5 [2M+H]<sup>+</sup>.

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

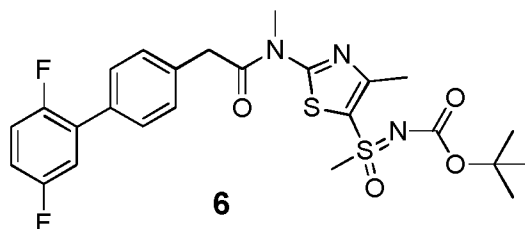
Пример 5: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилэтоксикарбонил)сульфинимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



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 FeCl<sub>2</sub> (49 мг, 390 мкмоль), полученный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали, получая Пример 5. MS найдено: 520.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

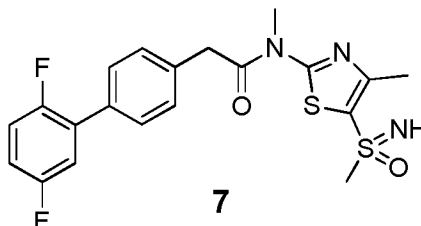
Пример 6: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилэтоксикарбонил)сульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



В раствор соединения 5 (100 мг, 193 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор  $\text{NaIO}_4$  (206 мг, 963 мкмоль) в воде (3 мл) и раствор гидрата хлорида рутения(III) в воде (330 мкл). Через 5 минут полученную смесь разбавляли водой и этилацетатом и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и очищали методом ВЭЖХ, получая Пример 6.

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

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

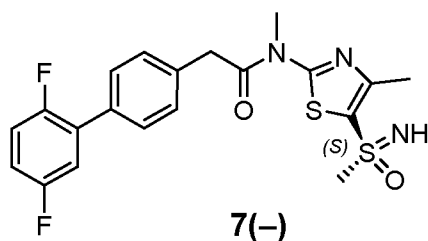


В раствор соединения 6 в ДХМ добавляли 50%-ный водный раствор трифторуксусной кислоты при  $-20^\circ\text{C}$ , полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, упаривали и лиофилизовали из раствора в смеси трет-БуОН/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1), получая Пример 7.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

Получение энантиомеров Примера 7:

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



Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7 методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OJ-H, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO<sub>2</sub>/MeOH.

Применялись следующие условия:

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| Информация о вводе              |                      |
| Дата и время ввода              | 6/26/2017 2:52:00 PM |
| Объем ввода                     | 5                    |
| Сорастворитель                  | MeOH                 |
| Колонка                         | OJ-H (4.6*100*5мкм)  |
| Образец                         | ZFX-435-M            |
| Ячейка с образцом               | P1: 1D               |
| Температура колонки             | 39.3                 |
| Скорость потока CO <sub>2</sub> | 2.8                  |
| Скорость потока сорастворителя  | 1.2                  |
| % сорастворителя                | 30                   |
| Общий поток                     | 4                    |
| Давление на входе               | 157                  |
| Давление на выходе              | 120                  |
| Перепад давления                | 37                   |
| Начальная длина волны PDA       | 214                  |
| Конечная длина волны PDA        | 359                  |

Пример 7(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 2.4 мин, Фиг. 1a и 1b). Отнесение к (S)-конфигурации было осуществлено на основе рентгеноструктурного анализа Примера 8.

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg}365\text{ нм}}^{20} -19^\circ$  (с = 1 г/100мл, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ: 7.56-7.58 (м, 2H), 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.14 (д, J = 0.5 Гц, 3H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 436.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Альтернативное разделение энантиомеров для Примера 7(-):

Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7 методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), а в качестве подвижной фазы CO<sub>2</sub>/ИПС:ACN= 55/45, при следующих параметрах:

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters)

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 80 г/мин

Противодавление: 100 бар

Длина волна детектора: 254 нм

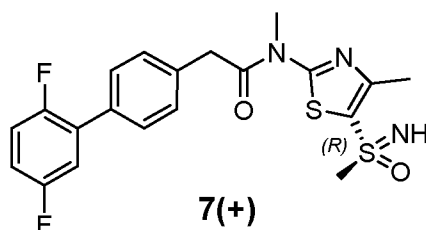
Время цикла: 4 мин

Раствор образца: 60 г растворено в 2000мл ИПС

Объем ввода: 4.5 мл

Пример 7(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 3.1 мин). Он имеет положительное удельное оптическое вращение  $[\alpha]^{20}_{589 \text{ нм}}$  +3.4° ( $c = 0.9644 \text{ г/100мл}$ , ACN).

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



Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7, полученной в Примере 7, методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OJ-H, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO<sub>2</sub>/MeOH.

Применялись следующие условия:

|                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| Информация о вводе             |                      |
| Дата и время ввода             | 6/26/2017 2:52:00 PM |
| Объем ввода                    | 5                    |
| Соразтворитель                 | MeOH                 |
| Колонка                        | OJ-H (4.6*100*5мкм)  |
| Образец                        | ZFX-435-M            |
| Ячейка с образцом              | P1: 1D               |
| Температура колонки            | 39.3                 |
| Скорость потока CO2            | 2.8                  |
| Скорость потока соразтворителя | 1.2                  |
| % соразтворителя               | 30                   |
| Общий поток                    | 4                    |
| Давление на входе              | 157                  |
| Давление на выходе             | 120                  |
| Перепад давления               | 37                   |
| Начальная длина волны PDA      | 214                  |
| Конечная длина волны PDA       | 359                  |

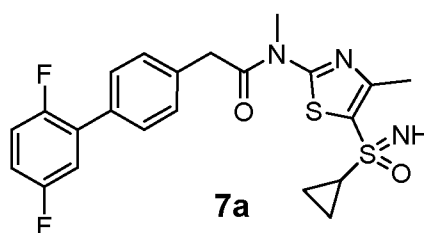
Пример 7(+), представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время

удерживания: 3.2 мин, Фиг. 1a и 1c). Отнесение (R)-конфигурации было проведено по данным рентгеноструктурного анализа Примера 8.

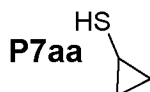
Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg365 nm}}^{20} +20^\circ$  ( $c = 1$  г/100мл,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$ : 7.56-7.58 (м, 2H), , 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.14 (д,  $J = 0.5$  Гц, 3H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 436.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7a: N-[5-(Циклопропилсульфонимидоил)-4-метил-тиазол-2-ил]-2-[4-(2,5-дифторфенил)фенил]-N-метил-ацетамид

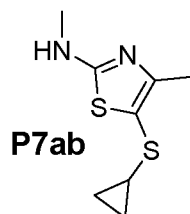


Стадия 1: Циклопропантиол (P7aa)



В раствор циклопропилмагний бромида (80 мл, 80 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли серу (2.56 г, 80 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 1 часа. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0.76 г, 80 ммоль), смесь перемешивали при кипячении в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли 25%-ный водный раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный сырой продукт P7aa напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 5-(Циклопропилтио)-N,4-диметилтиазол-2-амин (P7ab)



В раствор 5-бром-N,4-диметилтиазол-2-амин в ДМФА (20 мл) (2.5 г, 12.1 ммоль) добавляли раствор сырого продукта P7aa со Стадии 1 (80 ммоль, теор.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.3 г, 24.2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом.



Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (0.60 г, 25%) в виде твердого вещества.

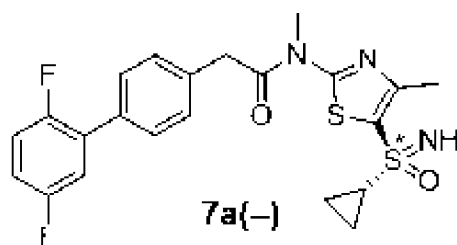
N-[5-(Циклопропилсульфонимидоил)-4-метил-тиазол-2-ил]-2-[4-(2,5-дифторфенил)фенил]-N-метил-ацетамид (7a)

Пример 7a получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7, используя соединение P7ab в качестве исходного.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 7.56-7.54 (м, 2H), 7.35 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.14-7.07 (м, 2H), 7.02-6.97 (м, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.22-2.84 (с, ушир., 1H), 2.70-2.66 (м, 1H), 1.41-1.34 (м, 1H), 1.30-1.21 (м, 1H), 1.10-1.01 (м, 1H), 1.00-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

Получение энантимеров соединения 7a:

Пример 7a(-): (-)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид



\*абсолютная конфигурация неизвестна

Стадия а)

Получали рацемическую смесь 7a по Примеру 7a, содержащую смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров.

Стадия b)

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7a методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 65/35 об.%  $\text{CO}_2/(\text{EtOH}/\text{ACN})$ .

Применялись следующие условия:

|                     |                                   |
|---------------------|-----------------------------------|
| Колонка             | CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм) |
| Соразтворитель      | EtOH/ACN                          |
| Температура колонки | 35                                |

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| % Соразтворителя          | 35                       |
| Противодавление           | 2000 фунт/кв.дюйм        |
| Скорость потока           | 2 мл/мин                 |
| Канал обработки           | PDA 280.5 нм (210-400)нм |
| Начальная длина волны PDA | 200 нм                   |
| Конечная длина волны PDA  | 400 нм                   |

Пример 7a(–) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 1.8 мин, Фиг. 2a и 2b).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением  $[\alpha]^{20}_{\text{Hg365 нм}} -84^\circ$  ( $c = 0.5$  г/100мл,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]^{20}_{\text{Na589 нм}} -22^\circ$  ( $c = 1$  г/100мл,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 7.54 (д,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.35 (д,  $J=8.0$  Гц, 2H), 7.15-7.08 (м, 2H), 7.02-6.98 (м, 1H), 4.08 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.71-2.67 (м, 1H), 1.41-1.36 (м, 1H), 1.31-1.26 (м, 1H), 1.08-1.05 (м, 1H), 0.98-0.94-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7a(+): (+)-N-(5-(Циклопропансульфонимидаил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид



Стадия а)

Получали рацемическую смесь 7a по Примеру 7a, содержащую смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров.

Стадия b)

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7a методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 65/35 об.%  $\text{CO}_2/(\text{EtOH}/\text{ACN})$ .

Применялись следующие условия:

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| Колонка                   | CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм) |
| Соразтворитель            | EtOH/ACN                          |
| Температура колонки       | 35                                |
| % Соразтворителя          | 35                                |
| Противодавление           | 2000 фунт/кв.дюйм                 |
| Скорость потока           | 2 мл/мин                          |
| Канал обработки           | PDA 280.5 нм (210-400)нм          |
| Начальная длина волны PDA | 200 нм                            |
| Конечная длина волны PDA  | 400 нм                            |

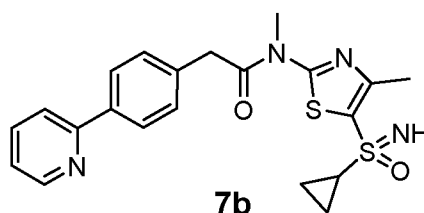
Пример 7a(+), представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время

удерживания: 2.3 мин, Фиг. 2а и 2с).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} +83^\circ$  ( $c = 0.5$  г/100мл,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{Na589 нм}}^{20} +23^\circ$  ( $c = 1$  г/100мл,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 7.54 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.35 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.15-7.08 (м, 2H), 7.02-6.98 (м, 1H), 4.08 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.71-2.67 (м, 1H), 1.41-1.36 (м, 1H), 1.31-1.26 (м, 1H), 1.08-1.05 (м, 1H), 0.98-0.94-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7b: N-[5-(циклопропилсульфонимидоил)-4-метил-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридил)фенил]ацетамид

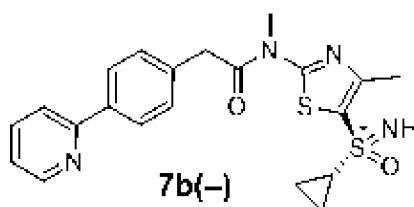


Пример 7b получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7а, используя 2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)уксусную кислоту вместо 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 8.70-8.68 (м, 1H), 7.99 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.80-7.65 (м, 2H), 7.37 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.30-7.21 (м, 1H), 4.09 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.72-2.62 (м, 1H), 2.63 (с, 3H), 1.42-1.22 (м, 2H), 1.10-0.92 (м, 2H). Масс-спектр (найдено): 427.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

Получение энантиомеров соединения 7b:

Пример 7b(-): (-)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид



\*абсолютная конфигурация неизвестна

Стадия а)

Получали рацемическую смесь 7b по Примеру 7b, содержащую смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров.

## Стадия b)

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7b методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OZ-H, а в качестве подвижной фазы 55/45 об.% CO<sub>2</sub>/(ИПС/ACN, 3:2).

Применялись следующие условия:

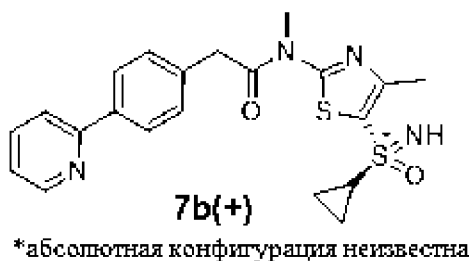
|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| Соразтворитель                  | ИПС:ACN = 3:2       |
| Колонка                         | OZ-H 100*4.6мм 5мкм |
| Образец                         | CD-MIX              |
| Ячейка с образцом               | P1: 5C              |
| Температура колонки             | 39.9                |
| Скорость потока CO <sub>2</sub> | 2.2                 |
| Скорость потока соразтворителя  | 1.8                 |
| % соразтворителя                | 45                  |
| Общий поток                     | 4                   |
| Давление на входе               | 156                 |
| Давление на выходе              | 117                 |
| Перепад давления                | 39                  |
| Начальная длина волны PDA       | 214                 |
| Конечная длина волны PDA        | 359                 |

Пример 7b(–) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 1.8 мин, Фиг. 3а и 3b).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} -171^\circ$  (с = 1 г/100мл, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_{\text{Na589 нм}}^{20} -24^\circ$  (с = 1 г/100мл, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.97-7.87 (м, 2H), 7.39 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.36-7.34 (м, 1H), 4.65 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.82-2.79 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 1H), 0.99-0.91 (м, 3H). Масс-спектр (найдено): 427.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7b(+): (+)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид



## Стадия a)

Получали рацемическую смесь 7b по Примеру 7b, содержащую смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров.

## Стадия b)

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7b методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OZ-H, а в качестве подвижной фазы 55/45 об.% CO<sub>2</sub>/(ИПС/ACN, 3:2).

Применялись следующие условия:

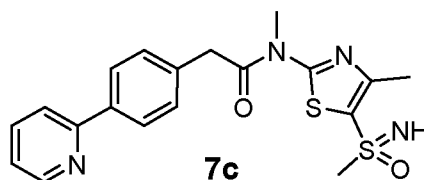
|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| Сорастворитель                  | ИПС:ACN = 3:2       |
| Колонка                         | OZ-H 100*4.6мм 5мкм |
| Образец                         | CD-P2               |
| Ячейка с образцом               | P1: 5B              |
| Температура колонки             | 40.1                |
| Скорость потока CO <sub>2</sub> | 2.2                 |
| Скорость потока сорастворителя  | 1.8                 |
| % сорастворителя                | 45                  |
| Общий поток                     | 4                   |
| Давление на входе               | 157                 |
| Давление на выходе              | 118                 |
| Перепад давления                | 39                  |
| Начальная длина волны PDA       | 214                 |
| Конечная длина волны PDA        | 359                 |

Пример 7b(+) представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 2.8 мин, Фиг. 3а и 3с).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением  $[\alpha]^{20}_{\text{Hg365 нм}} +170^\circ$  ( $c = 1$  г/100мл, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]^{20}_{\text{Na589 нм}} +22^\circ$  ( $c = 1$  г/ 100мл, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$ : 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.97-7.87 (м, 2H), 7.39 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.36-7.34 (м, 1H), 4.65 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.82-2.79 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 1H), 0.99-0.91 (м, 3H). Масс-спектр (найдено): 427.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7с: N-Метил-N-[4-метил-5-(метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил]-2-[4-(2-пиридил)фенил]ацетамид



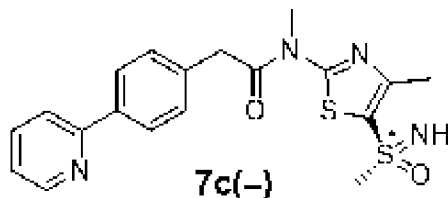
Пример 7с получали по методике, аналогичной описанной в Примере 7, используя 2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)уксусную кислоту вместо 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$ : 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 401.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантиомеров/

стереоизомеров и может использоваться для получения отдельных энантиомерных соединений по настоящему изобретению, например, на стадии а) описанного ниже способа по настоящему изобретению, посредством выделения из них энантиомеров.

Получение энантиомеров соединения 7с:

Пример 7с(-): (-)-N-Метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид



\*абсолютная конфигурация неизвестна

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7с методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO<sub>2</sub>/(MeOH/ACN, 1:1).

Применялись следующие условия:

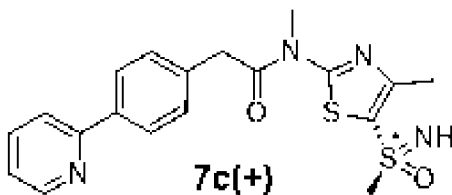
|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| Колонка                   | CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм) |
| Соразтворитель            | ACN/MeOH (1:1)                    |
| Температура колонки       | 35                                |
| % Соразтворителя          | 30                                |
| Противодавление           | 2000 фунт/кв.дюйм                 |
| Скорость потока           | 2 мл/мин                          |
| Канал обработки           | PDA 280.0 нм (200-600)нм          |
| Начальная длина волны PDA | 200 нм                            |
| Конечная длина волны PDA  | 400 нм                            |

Пример 7с(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 5.6 мин, Фиг. 4а и 4b).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} -19^\circ$  (с = 1 г/100мл, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 401.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7с(+): (+)-N-Метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид



\*абсолютная конфигурация неизвестна

## Стадия а)

Получали рацемическую смесь 7с по Примеру 7с, содержащую смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров.

## Стадия b)

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7с методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO<sub>2</sub>/(MeOH/ACN, 1:1).

Применялись следующие условия:

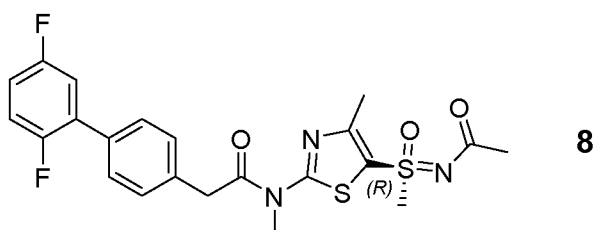
|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| Колонка                   | CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм) |
| Соразтворитель            | ACN/MeOH (1:1)                    |
| Температура колонки       | 35                                |
| % Соразтворителя          | 30                                |
| Противодавление           | 2000 фунт/кв.дюйм                 |
| Скорость потока           | 2 мл/мин                          |
| Канал обработки           | PDA 280.0 нм (200-600)нм          |
| Начальная длина волны PDA | 200 нм                            |
| Конечная длина волны PDA  | 400 нм                            |

Пример 7с(+), представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 6.0 мин, Фиг. 4а и 4с).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением  $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} +18^\circ$  (с = 1 г/100мл, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 401.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8: (R)-N-(5-(N-Ацетил-S-метилсульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид (8)



В раствор изомера, элюирующегося вторым, из Примера 7 (400 мг, 0.91 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (185 мг, 1.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 минут и затем добавляли в один прием AcCl (107 мг, 1.35 ммоль). После перемешивания в течение еще 30 минут, смесь упаривали в вакууме и очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая Пример 8 (280 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 7.57 (д, J = 6.8 Гц, 2H), 7.46-7.36 (м, 4H), 7.30-7.25 (м, 1H), 4.26 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.53 (с, 3H), 2.53 (с, 3H), 1.97 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 478.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Определение абсолютной стереоконфигурации:

Соединение 8 кристаллизовали из диизопропилового эфира при комнатной температуре (медленное испарение), получая бесцветную призму. Абсолютная конфигурация по ацетилированному сульфоксиминовому фрагменту была определена в этом кристалле как (R)-конфигурация. Это иллюстрирует диаграмма Ortep-Plot (50%) со схемой нумерации для Примера 8 (Фиг. 5).

Данные кристалла и уточнения структуры для соединения 8:

|                                                 |                                                 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Эмпирическая формула                            | C22 H21 F2 N3 O3 S2                             |
| Молекулярный вес для формулы                    | 477/54                                          |
| Температура                                     | 110K                                            |
| Длина волны излучателя                          | 1.54178 Å                                       |
| Кристаллическая система                         | Моноклинная                                     |
| Пространственная система                        | P2 <sub>1</sub>                                 |
| Параметры ячейки                                | a = 10.3167(5) Å    α = 90°.                    |
|                                                 | b = 8.3533(4) Å    β = 96.088(2)°.              |
|                                                 | c = 13.1044(6) Å    γ = 90°.                    |
| Объем                                           | 1122.95(9) Å <sup>3</sup>                       |
| Z                                               | 2                                               |
| Плотность (расчетная)                           | 1.412 Мг/м <sup>3</sup>                         |
| Коэффициент поглощения                          | 2.557 мм <sup>-1</sup>                          |
| F(000)                                          | 496                                             |
| Размер кристалла                                | 0.16 x 0.08 x 0.04 мм <sup>3</sup>              |
| Область сбора данных по Тета                    | 5.765 – 65.122°.                                |
| Интервалы индексов                              | -12 ≤ h ≤ 12, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 15          |
| Собрано отражений                               | 15475                                           |
| Независимых отражений                           | 3791 [R(инт) = 0.0190]                          |
| Завершенность до тета = 65.122°                 | 99.8%                                           |
| Коррекция поглощения                            | Полуэмпирическая по эквивалентам                |
| Макс. и мин. пропускание                        | 0.90 и 0.77                                     |
| Метод уточнения                                 | Метод наименьших квадратов F2 по полной матрице |
| Данные/ограничения/параметры                    | 3791/1/293                                      |
| Критерий согласия F <sup>2</sup>                | 1.060                                           |
| R факторы [I > 2σ(I)]                           | R1=0.0213, wR2=0.0582                           |
| R факторы (по всем)                             | R1=0.0214, wR2=0.0585                           |
| Абсолютный структурный параметр                 | 0.048(3)                                        |
| Коэффициент экстинкции                          | -                                               |
| Остаточная электронная плотность (мин. и макс.) | 0.216 и -0.188 е.Å <sup>-3</sup>                |



Длины связей [Å] и углы [°] для соединения 8:

|                  |            |                  |            |
|------------------|------------|------------------|------------|
| S(1)-C(16)       | 1.735(2)   | C(8)-C(9)        | 1.388(3)   |
| S(1)-C(17)       | 1.736(2)   | C(8)-H(8)        | 0.9500     |
| S(2)-O(2)        | 1.4479(15) | C(9)-C(10)       | 1.389(3)   |
| S(2)-N(3)        | 1.5655(18) | C(9)-H(9)        | 0.9500     |
| S(2)-C(17)       | 1.749(2)   | C(10)-C(11)      | 1.386(3)   |
| S(2)-C(20)       | 1.758(2)   | C(10)-C(13)      | 1.509(3)   |
| F(1)-C(1)        | 1.363(4)   | C(11)-C(12)      | 1.386(3)   |
| F(2)-C(4)        | 1.356(3)   | C(11)-H(11)      | 0.9500     |
| O(1)-C(14)       | 1.220(3)   | C(12)-H(12)      | 0.9500     |
| O(3)-C(21)       | 1.221(3)   | C(13)-C(14)      | 1.523(3)   |
| N(1)-C(14)       | 1.375(3)   | C(13)-H(13A)     | 0.9900     |
| N(1)-C(16)       | 1.390(3)   | C(13)-H(13B)     | 0.9900     |
| N(1)-C(15)       | 1.474(3)   | C(15)-H(15A)     | 0.9800     |
| N(2)-C(16)       | 1.306(3)   | C(15)-H(15B)     | 0.9800     |
| N(2)-C(18)       | 1.368(3)   | C(15)-H(15C)     | 0.9800     |
| N(3)-C(21)       | 1.381(3)   | C(17)-C(18)      | 1.362(3)   |
| C(1)-C(2)        | 1.378(4)   | C(18)-C(19)      | 1.496(3)   |
| C(1)-C(6)        | 1.381(3)   | C(19)-H(19A)     | 0.9800     |
| C(2)-C(3)        | 1.385(4)   | C(19)-H(19B)     | 0.9800     |
| C(2)-H(2)        | 0.9500     | C(19)-H(19C)     | 0.9800     |
| C(3)-C(4)        | 1.381(3)   | C(20)-H(20A)     | 0.9800     |
| C(3)-H(3)        | 0.9500     | C(20)-H(20B)     | 0.9800     |
| C(4)-C(5)        | 1.388(3)   | C(20)-H(20C)     | 0.9800     |
| C(5)-C(6)        | 1.398(3)   | C(21)-C(22)      | 1.499(3)   |
| C(5)-C(7)        | 1.492(3)   | C(22)-H(22A)     | 0.9800     |
| C(6)-H(6)        | 0.9500     | C(22)-H(22B)     | 0.9800     |
| C(7)-C(12)       | 1.395(3)   | C(22)-H(22C)     | 0.9800     |
| C(7)-C(8)        | 1.401(3)   |                  |            |
| C(16)-S(1)-C(17) | 87.15(10)  | N(3)-S(2)-C(20)  | 101.41(10) |
| O(2)-S(2)-N(3)   | 120.48(9)  | C(17)-S(2)-C(20) | 105.19(10) |
| O(2)-S(2)-C(17)  | 106.66(9)  | C(14)-N(1)-C(16) | 120.05(17) |
| N(3)-S(2)-C(17)  | 111.81(10) | C(14)-N(1)-C(15) | 122.54(17) |
| O(2)-S(2)-C(20)  | 110.27(10) | C(16)-N(1)-C(15) | 117.42(16) |

|                   |            |                     |            |
|-------------------|------------|---------------------|------------|
| C(16)-N(2)-C(18)  | 110.98(17) | C(11)-C(12)-C(7)    | 120.99(19) |
| C(21)-N(3)-S(2)   | 117.68(14) | C(11)-C(12)-H(12)   | 119.5      |
| F(1)-C(1)-C(2)    | 119.1(2)   | C(7)-C(12)-H(12)    | 119.5      |
| F(1)-C(1)-C(6)    | 117.5(3)   | C(10)-C(13)-C(14)   | 112.96(18) |
| C(2)-C(1)-C(6)    | 123.4(3)   | C(10)-C(13)-H(13A)  | 109.0      |
| C(1)-C(2)-C(3)    | 117.6(2)   | C(14)-C(13)-H(13A)  | 109.0      |
| C(1)-C(2)-H(2)    | 121.2      | C(10)-C(13)-H(13B)  | 109.0      |
| C(3)-C(2)-H(2)    | 121.2      | C(14)-C(13)-H(13B)  | 109.0      |
| C(4)-C(3)-C(2)    | 119.1(2)   | H(13A)-C(13)-H(13B) | 107.8      |
| C(4)-C(3)-H(3)    | 120.4      | O(1)-C(14)-N(1)     | 121.11(18) |
| C(2)-C(3)-H(3)    | 120.4      | O(1)-C(14)-C(13)    | 122.83(19) |
| F(2)-C(4)-C(3)    | 117.0(2)   | N(1)-C(14)-C(13)    | 116.06(18) |
| F(2)-C(4)-C(5)    | 119.0(2)   | N(1)-C(15)-H(15A)   | 109.5      |
| C(3)-C(4)-C(5)    | 123.9(2)   | N(1)-C(15)-H(15B)   | 109.5      |
| C(4)-C(5)-C(6)    | 116.3(2)   | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5      |
| C(4)-C(5)-C(7)    | 123.3(2)   | N(1)-C(15)-H(15C)   | 109.5      |
| C(6)-C(5)-C(7)    | 120.3(2)   | H(15A)-C(15)-H(15C) | 109.5      |
| C(1)-C(6)-C(5)    | 119.6(2)   | H(15B)-C(15)-H(15C) | 109.5      |
| C(1)-C(6)-H(6)    | 120.2      | N(2)-C(16)-N(1)     | 120.74(18) |
| C(5)-C(6)-H(6)    | 120.2      | N(2)-C(16)-S(1)     | 116.02(15) |
| C(12)-C(7)-C(8)   | 117.83(19) | N(1)-C(16)-S(1)     | 123.24(15) |
| C(12)-C(7)-C(5)   | 119.10(19) | C(18)-C(17)-S(1)    | 111.71(16) |
| C(8)-C(7)-C(5)    | 123.1(2)   | C(18)-C(17)-S(2)    | 129.52(16) |
| C(9)-C(8)-C(7)    | 120.6(2)   | S(1)-C(17)-S(2)     | 118.70(12) |
| C(9)-C(8)-H(8)    | 119.7      | C(17)-C(18)-N(2)    | 114.13(17) |
| C(7)-C(8)-H(8)    | 119.7      | C(17)-C(18)-C(19)   | 127.9(2)   |
| C(8)-C(9)-C(10)   | 121.2(2)   | N(2)-C(18)-C(19)    | 117.95(18) |
| C(8)-C(9)-H(9)    | 119.4      | C(18)-C(19)-H(19A)  | 109.5      |
| C(10)-C(9)-H(9)   | 119.4      | C(18)-C(19)-H(19B)  | 109.5      |
| C(11)-C(10)-C(9)  | 118.25(19) | H(19A)-C(19)-H(19B) | 109.5      |
| C(11)-C(10)-C(13) | 119.9(2)   | C(18)-C(19)-H(19C)  | 109.5      |
| C(9)-C(10)-C(13)  | 121.9(2)   | H(19A)-C(19)-H(19C) | 109.5      |
| C(10)-C(11)-C(12) | 121.1(2)   | H(19B)-C(19)-H(19C) | 109.5      |
| C(10)-C(11)-H(11) | 119.4      | S(2)-C(20)-H(20A)   | 109.5      |
| C(12)-C(11)-H(11) | 119.4      | S(2)-C(20)-H(20B)   | 109.5      |

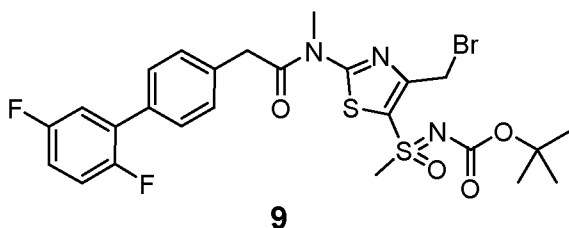
|                     |            |                     |       |
|---------------------|------------|---------------------|-------|
| H(20A)-C(20)-H(20B) | 109.5      | C(21)-C(22)-H(22A)  | 109.5 |
| S(2)-C(20)-H(20C)   | 109.5      | C(21)-C(22)-H(22B)  | 109.5 |
| H(20A)-C(20)-H(20C) | 109.5      | H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| H(20B)-C(20)-H(20C) | 109.5      | C(21)-C(22)-H(22C)  | 109.5 |
| O(3)-C(21)-N(3)     | 125.8(2)   | H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| O(3)-C(21)-C(22)    | 121.8(2)   | H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| N(3)-C(21)-C(22)    | 112.37(18) |                     |       |

Торсионные углы [°] для соединения 8:

|                        |             |                         |             |
|------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| O(2)-S(2)-N(3)-C(21)   | 62.35(19)   | C(9)-C(10)-C(11)-C(12)  | -0.2(3)     |
| C(17)-S(2)-N(3)-C(21)  | -64.09(18)  | C(13)-C(10)-C(11)-C(12) | -179.3(2)   |
| C(20)-S(2)-N(3)-C(21)  | -175.72(16) | C(10)-C(11)-C(12)-C(7)  | 0.6(3)      |
| F(1)-C(1)-C(2)-C(3)    | 179.8(2)    | C(8)-C(7)-C(12)-C(11)   | -0.7(3)     |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3)    | 0.1(4)      | C(5)-C(7)-C(12)-C(11)   | -179.9(2)   |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4)    | -0.3(4)     | C(11)-C(10)-C(13)-C(14) | -110.6(2)   |
| C(2)-C(3)-C(4)-F(2)    | 179.1(2)    | C(9)-C(10)-C(13)-C(14)  | 70.4(3)     |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5)    | 0.4(4)      | C(16)-N(1)-C(14)-O(1)   | 1.7(3)      |
| F(2)-C(4)-C(5)-C(6)    | -179.0(2)   | C(15)-N(1)-C(14)-O(1)   | -178.5(2)   |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6)    | -0.3(3)     | C(16)-N(1)-C(14)-C(13)  | -178.76(18) |
| F(2)-C(4)-C(5)-C(7)    | -1.0(3)     | C(15)-N(1)-C(14)-C(13)  | 1.1(3)      |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(7)    | 177.7(2)    | C(10)-C(13)-C(14)-O(1)  | -3.6(3)     |
| F(1)-C(1)-C(6)-C(5)    | -179.7(2)   | C(10)-C(13)-C(14)-N(1)  | 176.87(18)  |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5)    | 0.0(4)      | C(18)-N(2)-C(16)-N(1)   | -179.56(18) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1)    | 0.1(3)      | C(18)-N(2)-C(16)-S(1)   | -0.4(2)     |
| C(7)-C(5)-C(6)-C(1)    | -178.0(2)   | C(14)-N(1)-C(16)-N(2)   | 177.30(19)  |
| C(4)-C(5)-C(7)-C(12)   | -145.5(2)   | C(15)-N(1)-C(16)-N(2)   | -2.5(3)     |
| C(6)-C(5)-C(7)-C(12)   | 32.4(3)     | C(14)-N(1)-C(16)-S(1)   | -1.8(3)     |
| C(4)-C(5)-C(7)-C(8)    | 35.3(3)     | C(15)-N(1)-C(16)-S(1)   | 178.33(16)  |
| C(6)-C(5)-C(7)-C(8)    | -146.7(2)   | C(17)-S(1)-C(16)-N(2)   | -0.11(16)   |
| C(12)-C(7)-C(8)-C(9)   | 0.4(3)      | C(17)-S(1)-C(16)-N(1)   | 179.05(18)  |
| C(5)-C(7)-C(8)-C(9)    | 179.6(2)    | C(16)-S(1)-C(17)-C(18)  | 0.56(16)    |
| C(7)-C(8)-C(9)-C(10)   | -0.1(3)     | C(16)-S(1)-C(17)-S(2)   | 177.73(13)  |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11)  | 0.0(3)      | O(2)-S(2)-C(17)-C(18)   | -177.55(19) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(13)  | 179.0(2)    | N(3)-S(2)-C(17)-C(18)   | -43.9(2)    |
| C(20)-S(2)-C(17)-C(18) | 65.3(2)     | S(1)-C(17)-C(18)-C(19)  | 177.80(18)  |
| O(2)-S(2)-C(17)-S(1)   | 5.86(15)    | S(2)-C(17)-C(18)-C(19)  | 1.0(3)      |
| N(3)-S(2)-C(17)-S(1)   | 139.50(12)  | C(16)-N(2)-C(18)-C(17)  | 0.8(3)      |
| C(20)-S(2)-C(17)-S(1)  | -111.27(13) | C(16)-N(2)-C(18)-C(19)  | -178.03(18) |
| S(1)-C(17)-C(18)-N(2)  | -0.9(2)     | S(2)-N(3)-C(21)-O(3)    | -0.3(3)     |
| S(2)-C(17)-C(18)-N(2)  | -177.69(16) | S(2)-N(3)-C(21)-C(22)   | 179.43(16)  |

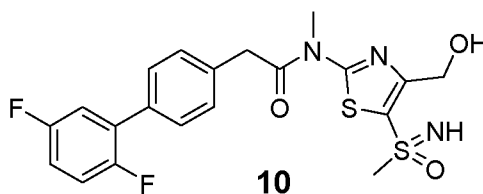
Пример 9: трет-Бутил ((4-(бромметил)-2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-

метилацетамидо)тиазол-5-ил)(метил)(оксо)-16-сульфанилиден)карбамат



В раствор Примера 6 (1.50 г, 2.80 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (524 мг, 2.94 ммоль) и бензоилпероксид (136 мг, 0.56 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Объединенную органическую фазу упаривали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (ЭА:РЕ = 1:2), получая Пример 9 в виде белого твердого вещества.

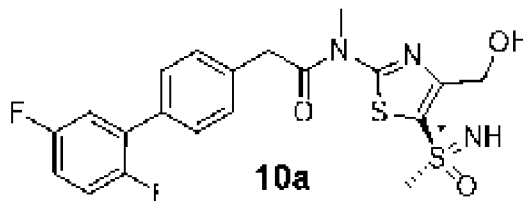
Пример 10: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(4-(гидроксиметил)-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-N-метилацетамид



В раствор Примера 9 (600 мг, 0.98 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) (396 мг, 2.40 ммоль) и затем перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенную органическую фазу упаривали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (ЭА:РЕ = 1:1), получая Пример 10 в виде белого твердого вещества.

### Получение энантиомеров соединения 10:

Пример 10а: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(4-(гидроксиметил)-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-N-метилацетамид (первый выделенный энантиомер)



\* абсолютная конфигурация неизвестна

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 10, полученной в Примере 10, методом хиральной SFC хроматографии, используя указанный далее прибор и условия разделения:

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters)

Марка колонки: OZ 20 x 250 нм, 10 мкм (Daicel)

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 80 г/мин

Противодавление: 100 бар

Время цикла: 4 мин

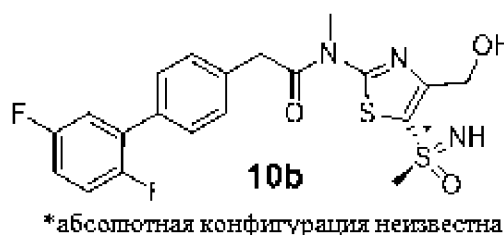
Раствор образца: 0.37 г растворено в 30мл MeOH

Объем ввода: 1 мл

Пример 10a представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 2.3 мин, Фиг. 6a и 6b).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.57 (дд,  $J = 1.3, 7.8$  Гц, 2H), 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 5.25 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H), 4.78 (с, 1H), 4.75-4.64 (м, 2H), 4.25 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.21 (д,  $J = 0.5$  Гц, 3H). Масс-спектр (найдено): 452.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 10b: 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(4-(гидроксиметил)-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-N-метилацетамид (второй выделенный энантиомер)



Пример 10b представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 2.9 мин, Фиг. 6a и 6c). Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР и масс-спектрометрии соответствуют Примеру 10a.

#### Биологические тесты

Новые соединения 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 новых соединений по настоящему изобретению и, как следствие, к высокой противирусной 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.

Новые соединения по настоящему изобретению демонстрируют неожиданно

пониженную активность в отношении карбоангидразы.

Таким образом, новые соединения по настоящему изобретению 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 уротелиальная 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 C. A. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997, 46:3.

Активность *in vitro*

Вирусы и клетки:

Вirus 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 ME/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин) во флаконах для клеточных культур при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. 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 4×10<sup>5</sup> клеток/мл в описанных выше условиях 24 часа. Среdu удаляли и добавляли раствор вируса с множественностью заражения <0.05 в объеме 2 мл на 175 см<sup>2</sup> поверхности. Инфицированные клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 1 часа, затем доводили объем среды до 50 мл на 175 см<sup>2</sup> 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 4×10<sup>5</sup> клеток на лунку и после 24 часов инкубирования (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) инфицировали добавлением 100 мкл инокулята (разбавления (от 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-12</sup>) стокового вирусного раствора). Через 1 час 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% CO<sub>2</sub>). Затем фиксировали клетки 4%-ным формалином в течение 1 часа, промывали водой, окрашивали красителем Гимза в течение 30 минут, затем промывали и сушили. Определяя количество бляшек, оценивали титр вируса. Стоковые растворы, применяемые для экспериментов, имели титр от  $1 \times 10^5$ /мл до  $1 \times 10^8$ /мл.

Противовирусную активность оценивали с применением запатентованной (DE10235967 и WO2004/015416) 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<sup>TM</sup>), одобренным для клинического применения средством химиотерапии герпеса.

Соединения (50 мМ 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,  $1 \times 10^4$  клеток на лунку), таких как, например, клетки Vero, в M199 (среда 199 с 5% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глютамин и, опционально, 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 мМ глютамин и, опционально, 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 мМ глютамин, 1 мМ пируват натрия, заменимые аминокислоты и, опционально, 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 CO<sub>2</sub> инкубаторе клеток (5% CO<sub>2</sub>) 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 целью надосадочный 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 минут инкубирования, планшеты считывали в флуоресцентном детекторе при длине волны возбуждающего света 485 нм и длине волны испускаемого света 538 нм. IC<sub>50</sub> – это полумаксимальная интенсивность флуоресценции относительно незараженного клеточного контроля (значение 100%). Значение IC<sub>50</sub> [%] ((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) × 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 из описанных выше Примеров, представляющих собой смесь соответствующих энантиомеров (обозначены в Таблице 1 символом #), а также для описанных выше разделенных и выделенных (+) и (–) энантиомеров из Примеров 7, 7a, 7b и 7c, обобщены ниже в Таблице 1:



Таблица 1

| Пример          | IC <sub>50</sub> (Vero,<br>(зараженные HSV-1)) | IC <sub>50</sub> (Vero,<br>(зараженные HSV-2 ) | IC <sub>50</sub> (HSV-1<br>(ACV-резистентные)) |
|-----------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 7 <sup>#</sup>  | 25-100 нМ                                      | 25-100 нМ                                      | 25-100 нМ                                      |
| 7(-)            | 10-50 нМ                                       | 10-50 нМ                                       | 10-50 нМ                                       |
| 7(+)            | 30-200 нМ                                      | 30-200 нМ                                      | 30-200 нМ                                      |
| 7a <sup>#</sup> | 30-100 нМ                                      | 50-500 нМ                                      | 30-100 нМ                                      |
| 7a(-)           | 20-50 нМ                                       | 30-300 нМ                                      | 20-50 нМ                                       |
| 7a(+)           | 250-750 нМ                                     | 500-2000 нМ                                    | 250-750 нМ                                     |
| 7b <sup>#</sup> | 100-400 нМ                                     | 250-1000 нМ                                    | 100-400 нМ                                     |
| 7b(-)           | 75-250 нМ                                      | 200-750 нМ                                     | 75-250 нМ                                      |
| 7b(+)           | 500-1500 нМ                                    | 2000-8000 нМ                                   | 500-1500 нМ                                    |
| 7c <sup>#</sup> | 150-600 нМ                                     | 200-1500 нМ                                    | 150-600 нМ                                     |
| 7c(-)           | 75-300 нМ                                      | 100-750 нМ                                     | 75-300 нМ                                      |
| 7c(+)           | 0.3-0.75 мкМ                                   | 0.5-1.5 мкМ                                    | 0.3-0.75 мкМ                                   |
| 8               | 10-50 мкМ                                      | 50-250 мкМ                                     | 10-50 мкМ                                      |
| 10a             | 50-250 нМ                                      | 1-5 мкМ                                        | 50-250 нМ                                      |
| 10b             | 1-5 мкМ                                        | 5-25 мкМ                                       | 1-5 мкМ                                        |
| Ацикловир       | 0.5-3 мкМ                                      | 0.5-3 мкМ                                      | >25 мкМ                                        |

Предпочтение отдается противовирусным соединениям по настоящему изобретению, у которых значение IC<sub>50</sub> (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.

Как видно из Таблицы 1, Примеры 7, 7a, 7b и 7c демонстрируют противовирусную активность, даже если они присутствуют в виде смесей соответствующих энантиомеров. Кроме того, Примеры 7, 7a, 7b и 7c демонстрируют противовирусную активность также в виде отдельных энантиомеров, что говорит о том, что индивидуальные энантиомеры также будут обладать противовирусной активностью.

Полученные результаты также показывают, что левовращающие энантиомеры, имеющие отрицательное значение удельного вращения, неожиданно обладают более высокой противовирусной активностью по сравнению с рацематом или правовращающими энантиомерами, имеющими положительное значение удельного вращения.

Полученные результаты также показывают, что 7(-) энантиомер, имеющий абсолютную (S)-конфигурацию, неожиданно обладает более высокой противовирусной активностью по сравнению с рацематом и 7(+) энантиомером, имеющим абсолютную (R)-конфигурацию.

Новые 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. Особенно активными энантиомерами являются энантиомеры, имеющие отрицательное значение удельного вращения и элюирующиеся первыми из указанной хиральной колонки, в случае 7(–) имеют абсолютную конфигурацию (S), и они по меньшей мере в два раза активнее, чем соответствующие энантиомеры с противоположной абсолютной конфигурацией (R), имеющие положительное значение удельного вращения и элюирующиеся вторыми из указанной хиральной колонки в случае 7(+).

Заслуживающие упоминания примеры областей показаний:

1) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у пациентов с такими герпетическими заболеваниями, как проявления герпеса на губах, генитальный герпес и обусловленный герпесом кератит, болезни Альцгеймера, энцефалита, пневмонии, гепатита или распространения вируса, 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 или врожденным 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 герпес-положительных пациентов, в частности, у пациентов с простым герпесом, для подавления рецидивов или распространения вируса (супрессивная терапия).

5) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у герпес-положительных 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 pH индикатором:

1 мкл ингибитора (50 mM 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 минуты 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 0.5М бикарбонатного буфера (0.3М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 0.2М NaHCO<sub>3</sub>) и последующим добавлением CO<sub>2</sub> 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 IC<sub>50</sub> (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 7, 7(–), 7(+), 7с, 7с(–), 7с(+) и 7b. В отличие от них, Пример 87 (WO2001/047904) продемонстрировал подавление карбоангидразы с диапазоном IC<sub>50</sub> 1-3 мкМ.

Соединения из Примеров, представляющие собой смесь соответствующих энантиомеров, помечены в Таблице 2 символом #.

Как видно из Таблицы 2, Примеры 7, 7b и 7с продемонстрировали отсутствующее или сниженное ингибирование карбоангидразы, даже если они представляют собой смеси соответствующих энантиомеров. Кроме того, в случае Примеров 7 и 7с также и выделенные энантиомеры продемонстрировали отсутствующее или сниженное ингибирование карбоангидразы. Это показывает, что индивидуальные энантиомеры также будут демонстрировать отсутствующее или сниженное ингибирование карбоангидразы (даже если это не показано в явном виде в настоящем тексте, как, например, для Примера 7b).

Результаты приведены ниже в Таблице 2:

Таблица 2

| Пример          | IC <sub>50</sub> (мкМ)<br>Человеческая карбоангидраза II |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| 7 <sup>#</sup>  | >10                                                      |
| 7(–)            | >10                                                      |
| 7(+)            | >10                                                      |
| 7с <sup>#</sup> | >10                                                      |
| 7с(–)           | >10                                                      |
| 7с(+)           | >10                                                      |

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| 7b <sup>#</sup>                   | >10   |
| Сравн.пример 87<br>(WO2001/47904) | 1.7   |
| ацетазоламид                      | 0.026 |

Растворимость в воде (PBS, pH 7.4)

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

Растворимость в воде (мкМ, встряхиваемая колба, 24 часа 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, pH 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 7, по сравнению с Примером 87 (WO2001/047904).

Соединения из Примеров, представляющие собой смесь соответствующих энантиомеров, помечены в Таблице 3 символом #.

Полученные результаты приведены ниже в Таблице 3:

Таблица 3

| Пример                            | Растворимость [мкМ]<br>(PBS, pH 7.4, тестируемая<br>концентрация 200 мкМ) | Длина волны<br>детектора [нм] | Хроматографическая<br>чистота [%] |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 7 <sup>#</sup>                    | 5                                                                         | 260                           | 100                               |
| Сравн.пример 87<br>(WO2001/47904) | 0.7                                                                       | 260                           | 100                               |
| Симвастатин                       | 18.7                                                                      | 230                           | 100                               |

Аналогично, можно ожидать хорошей растворимости для индивидуальных энантиомеров.

#### Механизм действия

Для выяснения механизма действия соединений, были выбраны резистентные вирусы герпеса в присутствии, например, 2 мкМ Примера 7(–) или Примера 7с(–) согласно работе G. Kleymann et al. Nat. Med. 2002;8,392.

ДНК вируса получали как описано и использовали в качестве темплата в дальнейшей ПЦР реакции с применением следующих параметров метода: 5 мин денатурирование при 95°C, 35 циклов 95° денатурирование 30 сек, отжиг при 60°C 30 секунд, амплификация/удлинение при 72°C 30 секунд, финальная стадия 5 минут при

72°C, затем охлаждение до 4-5°C; ПЦР праймеры: Primer rev HSV1/2 (5' atgagccgcgacaggaac 3'), Primer fwd HSV1/2 (5' ggtggatgattaacgcctg 3'). Амплифицированные продукты (размер ~849 пар оснований) очищали электрофорезом на 1% агарозном геле и затем секвенировали с помощью праймера для секвенирования (5' ttaacgcctgtaccasacc 3'). Секвенирование установило придающие резистентность мутации K356Q и K356R в геликазном гене HSV-1 по сравнению с чувствительной линией, используемой в качестве исходного материала, к отдельным резистентным вирусам в присутствии соединений из Примера 7(-) и 7с(-). Мутация K356R является новой и не была ранее описана для HHV-1.

#### Активность in vivo

#### Фармакокинетика

Параметры фармакокинетики определяли для соединения из Примера 7, 7(-), 7(+) и 7с 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).

Неожиданно было обнаружено, что энантиомеры с отрицательным удельным вращением имеют более предпочтительный фармакокинетический профиль, что иллюстрируется Примером 7с(-), который демонстрирует наивысшую экспозицию на линии мышей C57BL/6J в плане  $C_{\text{макс}}$  (6647 нг/мл) и AUC (38034 нг\*ч/мл) при 10 мг/кг перорально (ДМСО/ 0.5% НРМС (5:95), 5 мл/кг), по сравнению с рацематом (Пример 7с,  $C_{\text{макс}}$  4289 нг/мл, AUC 22482 нг\*ч/мл) и противоположным энантиомером (Пример 7с(+),  $C_{\text{макс}}$  5704 нг/мл, AUC 31237 нг\*ч/мл), имеющим положительное удельное вращение. Кроме того, Пример 7 демонстрирует самую высокую экспозицию в мозге (~13-14 мкМ, 6000 нг/г мозга), что делает возможным лечение герпетического энцефалита.

#### Животная модель

Эксперименты на животных проводили согласно патенту WO2001/047904 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/cABom, приобретены у коммерческого поставщика.

#### Заражение:

Животных подвергали анестезии диэтиловым эфиром в закрытом стеклянном

сосуде. 50 мкл разбавления стокового вирус-содержащего раствора (инфицирующая доза  $5 \times 10^4$  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 часов 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 один 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 7, например, значение  $ED_{50}$  менее 10 мг/кг для HSV-1 или HSV-2, где  $ED_{50}$  означает, что 50% зараженных животных выживало при такой дозировке. В частности, энантиомер Пример 7(-) показал значение  $ED_{50}$  менее 5 мг/кг для HSV-1.

Однако, судя по данным *in vivo* для Примера 7, даже несмотря на тестирование в контексте настоящей заявки в виде смеси соответствующих энантиомеров, можно ожидать активности также от индивидуальных энантиомеров.

Новые активные энантиомеры по настоящему изобретению 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 доз 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.

#### Описание Фигур

Фиг. 1a: Хиральная SFC хроматограмма смеси Примера 7(–) и 7(+).

Фиг. 1b: Хиральная SFC хроматограмма Примера 7(–).

Фиг. 1c: Хиральная SFC хроматограмма Примера 7(+).

Фиг. 2a: Хиральная SFC хроматограмма рацемической смеси 7a(–) и 7a(+).

Фиг. 2b: Хиральная SFC хроматограмма 7a(–).

Фиг. 2c: Хиральная SFC хроматограмма 7a(+).

Фиг. 3a: Хиральная SFC хроматограмма смеси 7b(–) и 7b(+).

Фиг. 3b: Хиральная SFC хроматограмма 7b(–).

Фиг. 3c: Хиральная SFC хроматограмма 7b(+).

Фиг. 4a: Хиральная SFC хроматограмма смеси 7c(–) и 7c(+).

Фиг. 4b: Хиральная SFC хроматограмма 7c(–).

Фиг. 4c: Хиральная SFC хроматограмма 7c(+).

Фиг. 5: Диаграмма Orter-Plot (50%) Примера 8 со схемой нумерации.

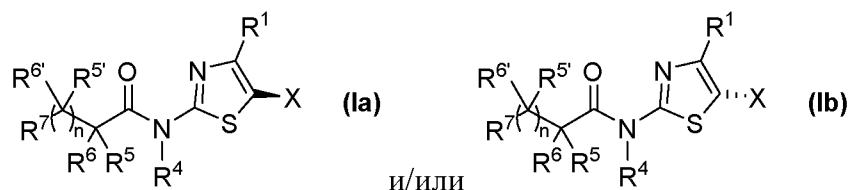
Фиг. 6a: Хиральная SFC хроматограмма смеси 10a и 10b.

Фиг. 6b: Хиральная SFC хроматограмма 10a (изомер, элюирующийся первым).

Фиг. 6c: Хиральная SFC хроматограмма 10b (изомер, элюирующийся вторым).

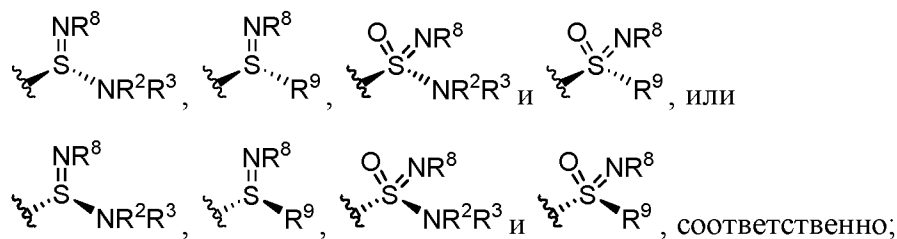
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia) и/или (Ib):



где

X выбран из



$R^1$  выбран из H, атома галогена,  $C_{1-6}$ -алкила, галоген- $C_{1-6}$ -алкила, гидроксид- $C_{1-6}$ -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, -NO<sub>2</sub>,  $C_{1-10}$ -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-членный гетероарил),  $C_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный арил),  $C_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный гетероарил),  $C_{0-10}$ -алкилен-OR<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=O)R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-C(=S)R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-SR<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{0-10}$ -алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют 1 - 7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксо-группы, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O- $C_{2-6}$ -алкилен-OR<sup>11</sup>,  $C_{1-6}$ -алкила, галоген- $C_{1-6}$ -алкила, атома галогена, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  $C_{3-10}$ -циклоалкила, O- $C_{3-10}$ -циклоалкила,  $C_{3-10}$ -гетероциклоалкила, O- $C_{3-10}$ -гетероциклоалкила и NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^3$  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 необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными



из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> 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, и данный цикл не имеет заместителей или имеет 1 - 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

R<sup>4</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-ацила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила и C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила;

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> независимо выбраны из H, атома галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкила, N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкилен-C(=O)NH<sub>2</sub>;

или R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6'</sup> 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 имеет заместителей или имеет 1 - 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

или R<sup>5</sup> и R<sup>5'</sup> и R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> 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 имеет заместителей или имеет 1 - 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксо-группы, C<sub>1-3</sub>-алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-C<sub>1-3</sub>-алкила, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкила, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H;

R<sup>7</sup> 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, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкила, O-C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкила, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкила, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-алкила, 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, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>,

$\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{13}$ ,  $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{SO}_y$ - $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{SO}_y$ -галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{SO}_x\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,

$\text{R}^8$  выбран из  $\text{H}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_{1-10}$ -алкила,  $\text{C}_{2-10}$ -алкенила,  $\text{C}_{2-10}$ -алкинила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(5 - 10-членный гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный арил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_x\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют 1-7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксо-группы,  $\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{O-C}_{2-6}$ -алкилен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкила, атома галогена,  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{COR}^{11}$ ,  $\text{SO}_x\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{O-C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила,  $\text{O-C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила и  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^9$  выбран из  $\text{C}_{1-10}$ -алкила,  $\text{C}_{2-10}$ -алкенила,  $\text{C}_{2-10}$ -алкинила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный арил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен-(6-10-членный гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_x\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкилен- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1 - 7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-группы,  $\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{O-C}_{2-6}$ -алкилен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкила, атома галогена,  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{SO}_x\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{O-C}_{3-10}$ -циклоалкила,  $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила,  $\text{O-C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила и  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$_{10}$ -гетероциклоалкила и  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^{11}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$  и  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксо-группы,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  и  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{12}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкила и  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила;

или  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{12}$  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, при этом цикл не имеет заместителей или имеет 1 - 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, - $\text{NO}_2$ , OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ;

$\text{R}^{13}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкила и  $\text{C}_{0-6}$ -алкилен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксо-группы,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O- $\text{C}_{1-3}$ -алкила, O-галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкила,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкила,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-алкила}$ ,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-алкил})_2$  и  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-алкила}$ , где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксо-группы,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  и  $\text{CF}_3$ ;

n выбран из 0 и 1;

x независимо выбран из 1 и 2;

y независимо выбран из 0, 1 и 2;

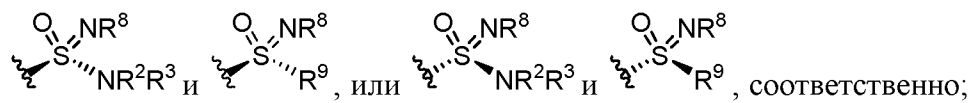
и где  $\text{R}^1$  необязательно соединен с одним остатком, выбранным из  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  или  $\text{R}^{12}$ , образуя 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей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

или его таутомер, N-оксид, сольват, препарат или фармацевтически приемлемая

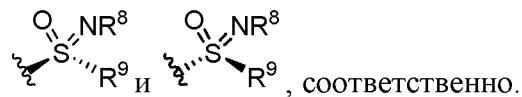
соль.

2. Соединение по п. 1, где

X выбран из

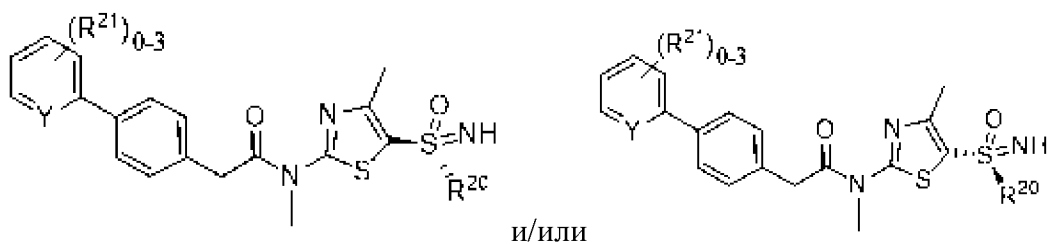


предпочтительно X выбран из



3. Соединение по п. 1 или 2, где n равен 0.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представленное формулой



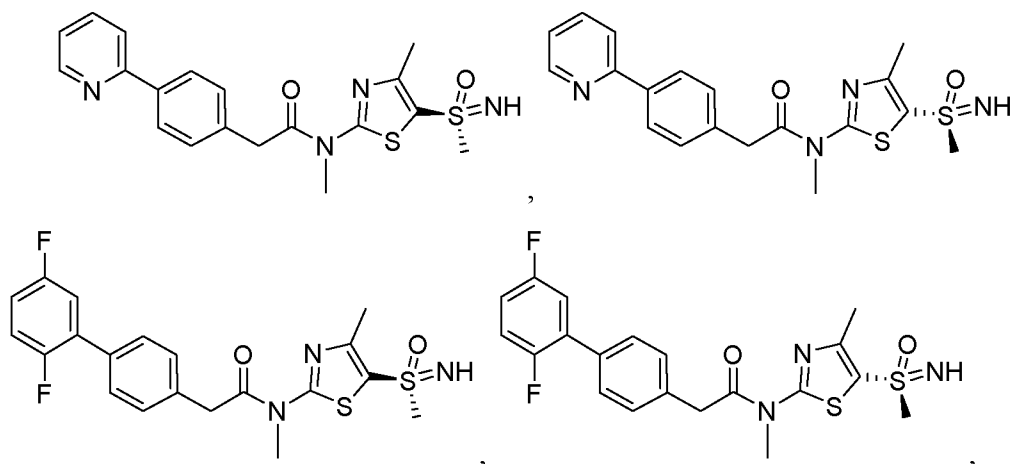
где

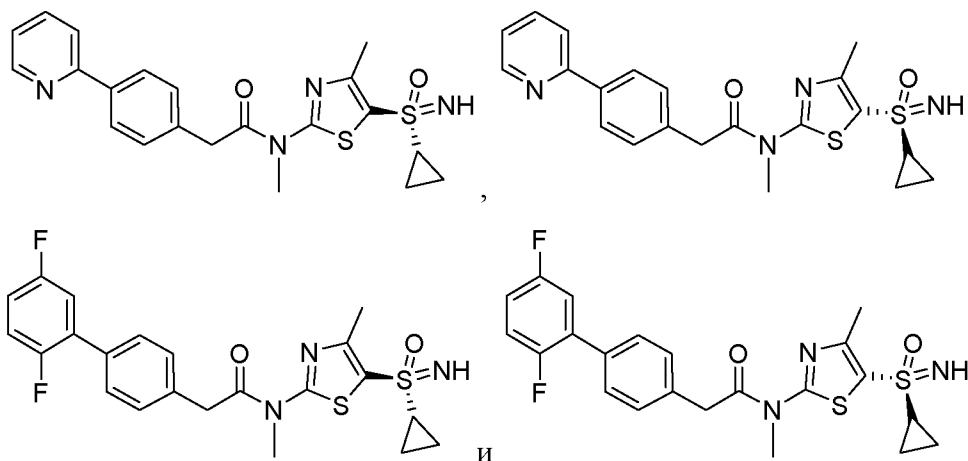
$\text{R}^{20}$  выбран из  $\text{C}_{1-4}$ -алкила и  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F или Me;

$\text{R}^{21}$  выбран из F, Cl, OH, Me, OMe,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ; и

Y выбран из атома азота или углерода.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из группы, состоящей из





6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из следующих:

(–)-N-Метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид,

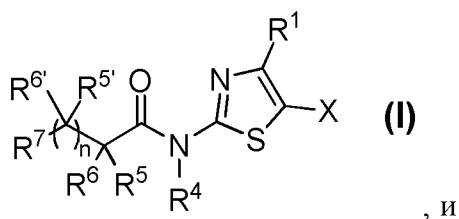
(–)-(S)-2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид,

(–)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-N-метил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид, и

(–)-N-(5-(Циклопропансульфонимидоил)-4-метилтиазол-2-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид.

7. Способ получения соединения формулы (Ia) и/или (Ib) по любому из предшествующих пунктов, включающий следующие стадии:

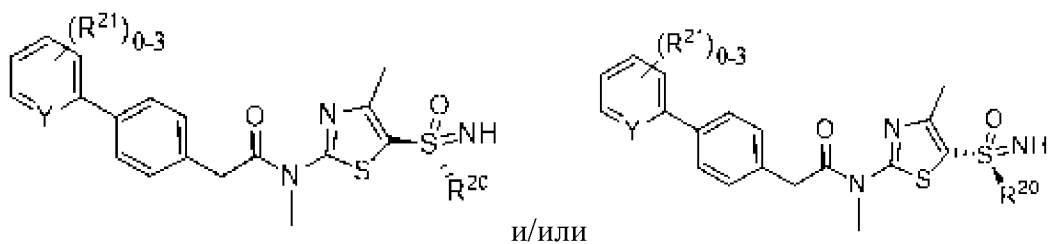
а) получение смеси, содержащей соединения формулы (Ia) и (Ib); такая смесь представлена общей формулой (I):



б) разделение и выделение соединений формулы (Ia) и/или (Ib), с применением ВЭЖХ на хиральной колонке;

где в формуле (I) заместители имеют значения, указанные в предшествующих пунктах.

8. Способ по п. 7, где формула (Ia) и/или (Ib) выбрана из



и на стадии b разделение на хиральной колонке дает чистый (–)-энантиомер.

9. Способ получения соединения формулы (Ia) и/или (Ib) по любому из пунктов 1 – 6, путем стереоселективного синтеза и необязательно – с последующей препаративной ВЭЖХ на хиральной колонке или с кристаллизацией с хиральными соединениями.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или получаемое способом по любому из пп. 7 – 9, для применения в качестве лекарственного средства.

11. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или получаемое способом по любому из пп. 7 – 9, для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями.

12. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или получаемое способом по любому из пп. 7 – 9, для применения в лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями, причиной которых являются вирусы дикого типа или генетически модифицированные вирусы, нуклеиновые кислоты которых кодируют геликазу и/или праймазу, где вирус чувствителен к указанным соединениям, механизм действия которых направлен на геликазу и/или праймазу.

13. Соединение по любому из пп. 11 - 12, где заболевание или нарушение вызвано вирусными инфекциями, причиной которых являются вирусы герпеса.

14. Соединение по п. 13, где заболевание или нарушение вызвано вирусными инфекциями, причиной которых является вирус простого герпеса.

15. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или получаемое способом по любому из пп. 7 – 9, для применения в лечении или профилактике нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами, таких как болезнь Альцгеймера.

16. Соединение по любому из пп. 1 - 6 или получаемое способом по любому из пп. 7 – 9, для применения в лечении или 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, или при риске распространения вируса без проявления симптомов; у пациентов с подавленным иммунитетом, таких как пациенты со СПИД, пациенты с раковыми заболеваниями, пациенты с генетическим или врожденным иммунодефицитом, пациенты после трансплантаций; новорожденные и младенцы; у герпес-положительных

пациентов, в частности, у пациентов с простым герпесом, для подавления рецидивов или распространения вируса (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, или резистентных к фоскарнету или цидофовиру.

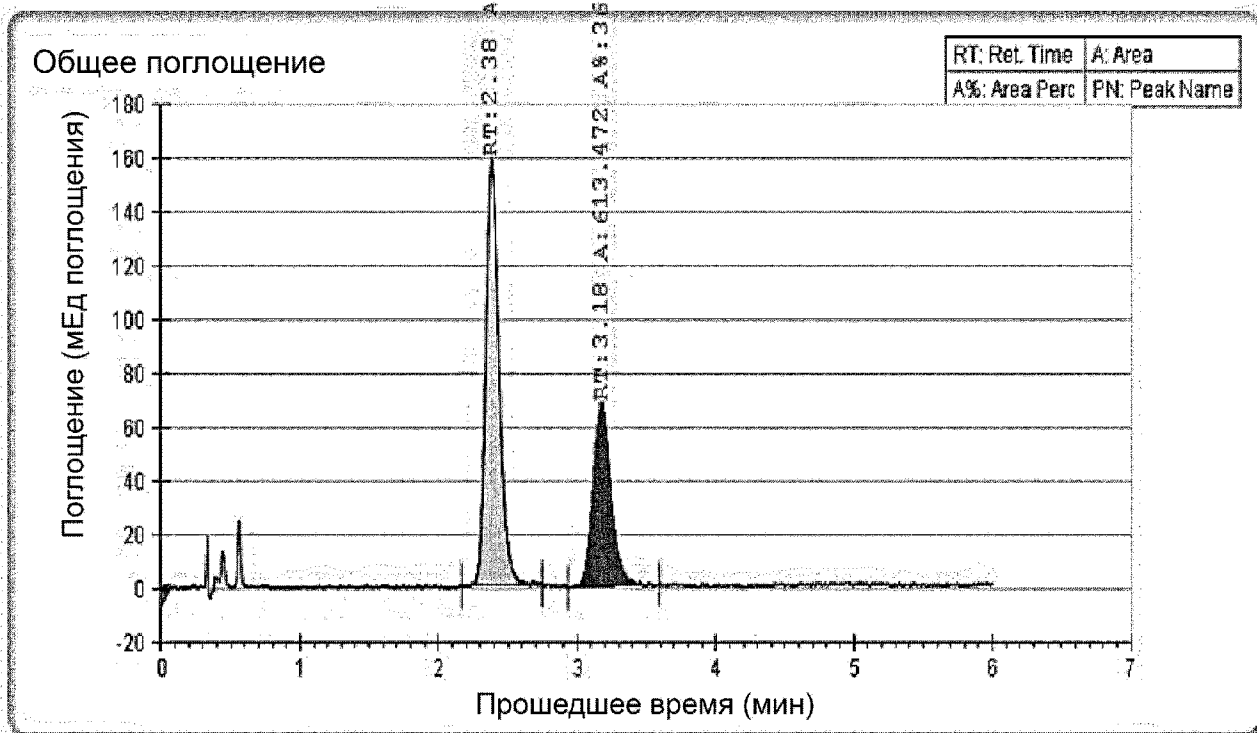
17. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или больше соединений по любому из пп. 1 - 6 или получаемых способом по любому из пп. 7 – 9, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество и/или по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество (противовирусное средство или иммуномодулирующее соединение), которая эффективна в лечении заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями.

**Injection Info**

Injection Date Time Stamp 6/26/2017 2:52:00 PM  
Injection Volume 5  
Co-Solvent MeOH  
Column OJ-H (4.6\*100\*5um)  
Sample ZFX-435-M  
Sample Well P1: 1D  
Column Temperature 39.3  
CO2 Flow Rate 2.8  
Co-Solvent Flow Rate 1.2  
Co-Solvent % 30  
Total Flow 4  
Front Pressure 157  
Back Pressure 120  
Pressure Drop 37  
PDA Start Wavelength 214  
PDA Stop Wavelength 359

**Peak Info**

| Number | RT (min) | Area      | Area %  | Height   |
|--------|----------|-----------|---------|----------|
| 1      | 2.38     | 1048.0079 | 63.0768 | 158.3687 |
| 2      | 3.18     | 613.472   | 36.9232 | 68.6344  |

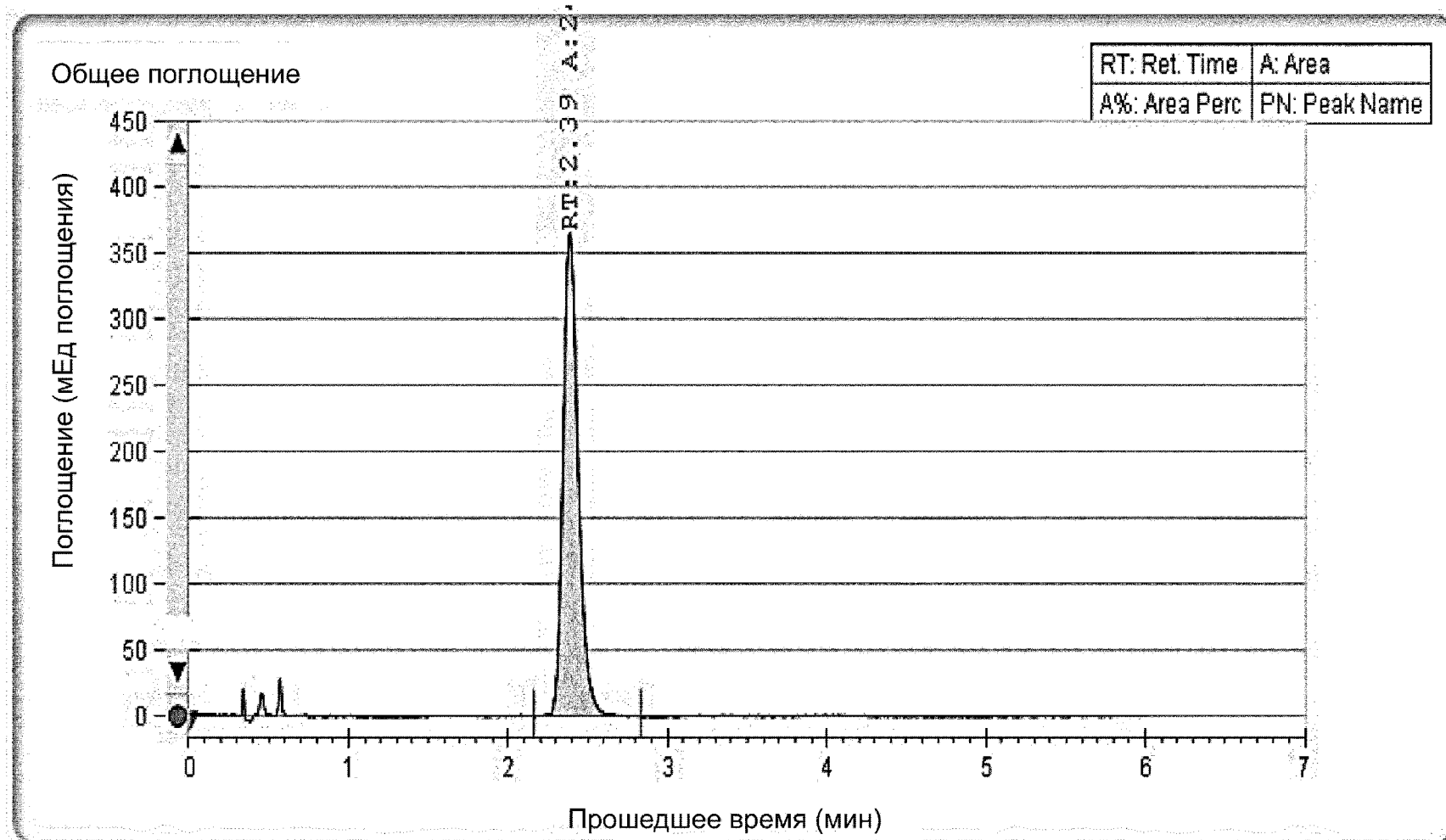


Фиг. 1А



Peak Info

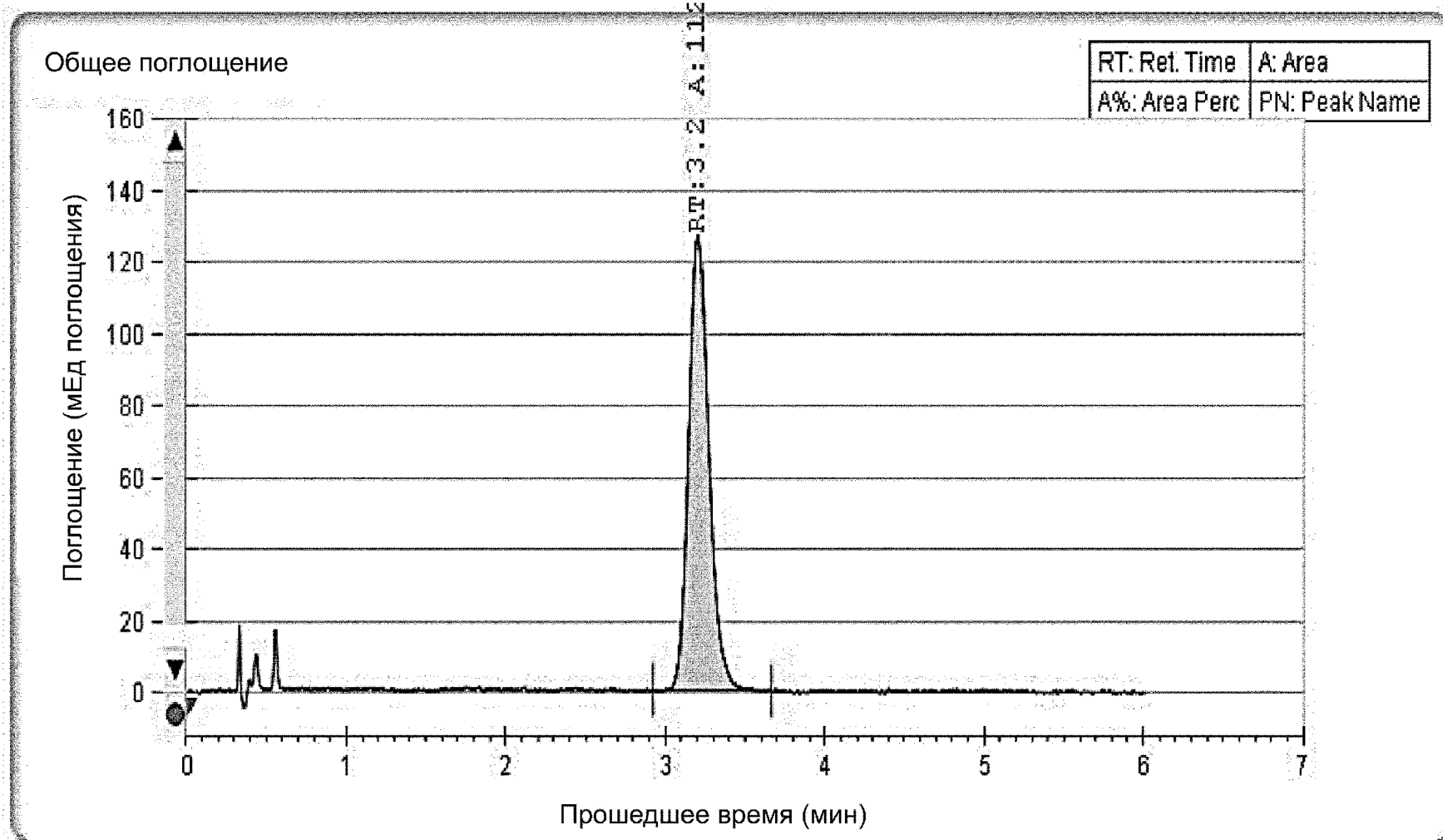
| Number | RT (min) | Area      | Area % | Height   |
|--------|----------|-----------|--------|----------|
| 1      | 2.39     | 2443.8571 | 100    | 364.9222 |



Фиг. 1В

Peak Info

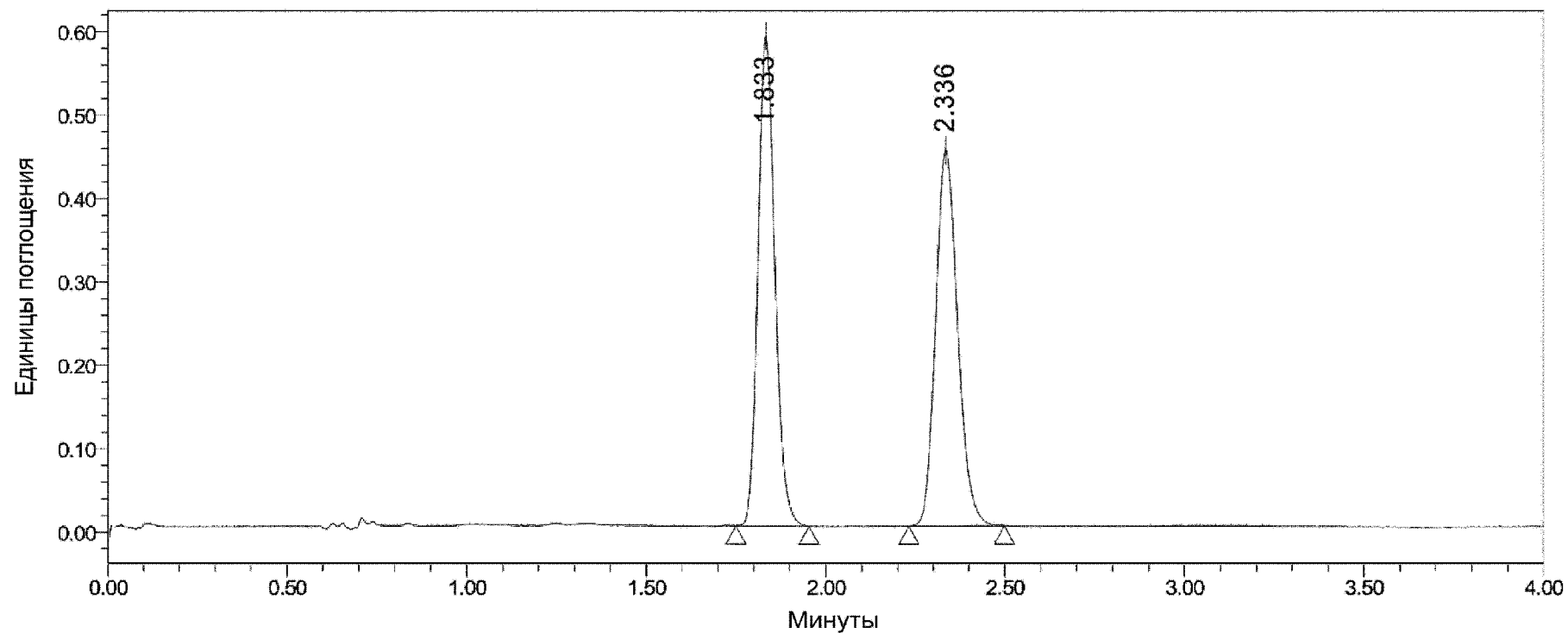
| Number | RT (min) | Area      | Area % | Height |
|--------|----------|-----------|--------|--------|
| 1      | 3.2      | 1124.5306 | 100    | 126.7  |



Фиг. 1С

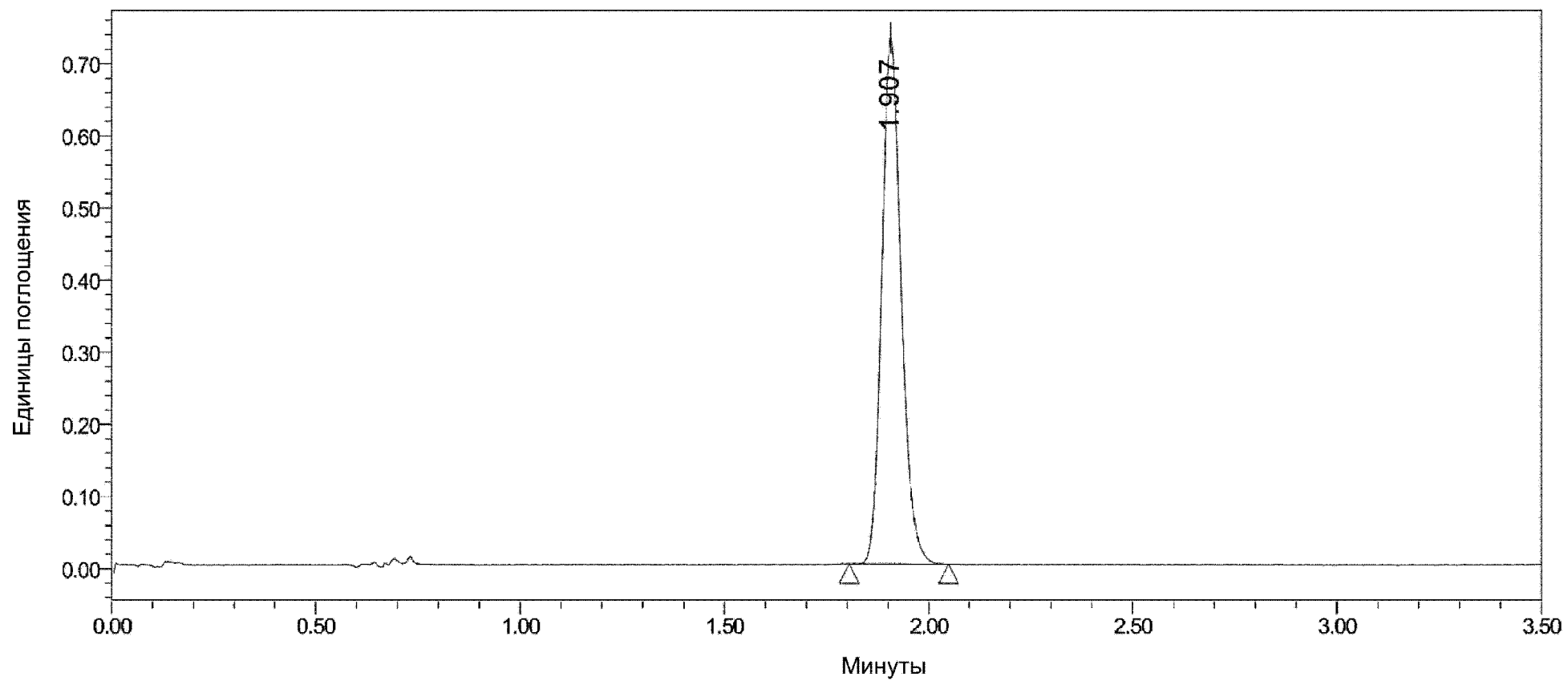
|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| Column:               | CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um) |
| Co_Solvent:           | EtOH/ACN                      |
| Column_Temperature:   | 35                            |
| Co_Solvent%:          | 35                            |
| Back_Pressure:        | 2000psi                       |
| Flow_rate:            | 2mL/min                       |
| Proc. Chnl. Descr.:   | PDA 280.5 nm (210-400)nm      |
| PDA_Start_Wavelength: | 200 nm                        |
| PDA_Stop_Wavelength:  | 400 nm                        |

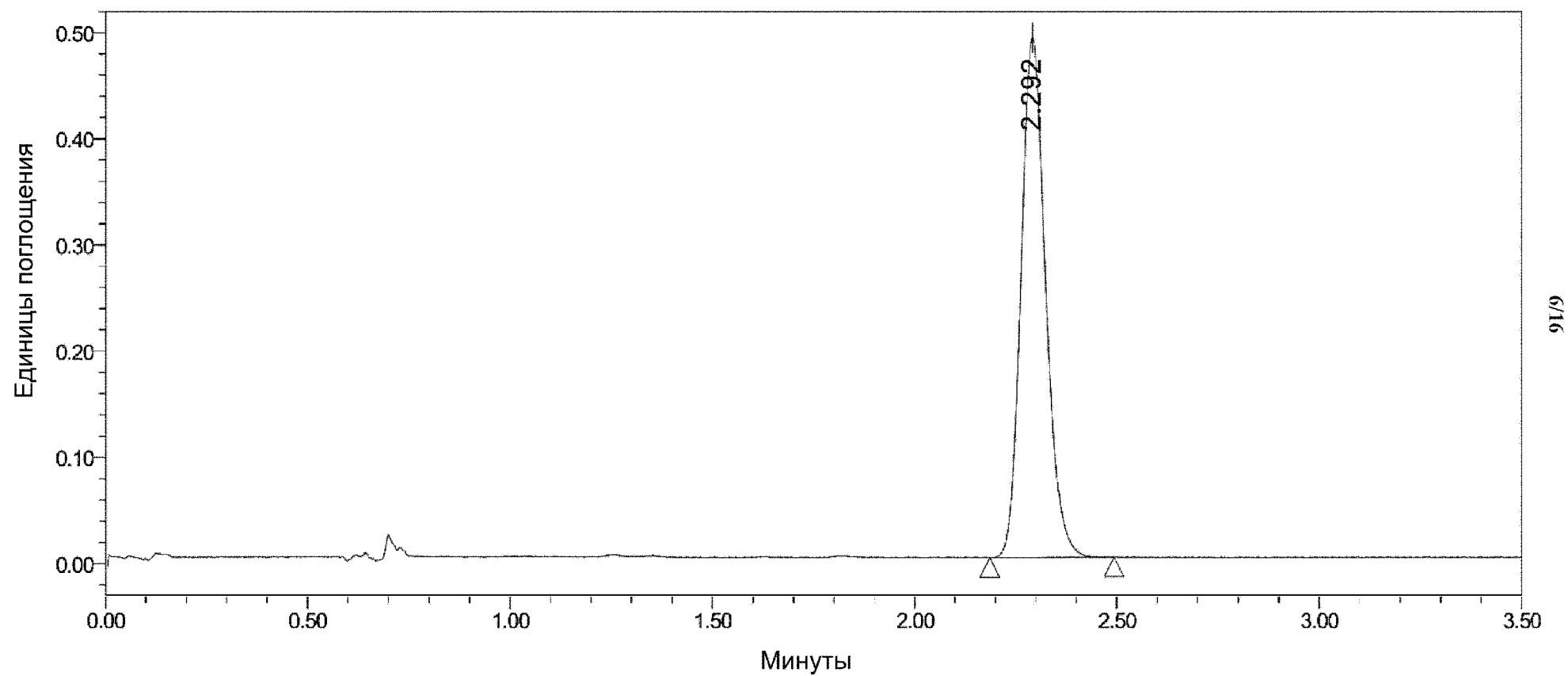
Автоматически масштабируемая хроматограмма



Фиг. 2А

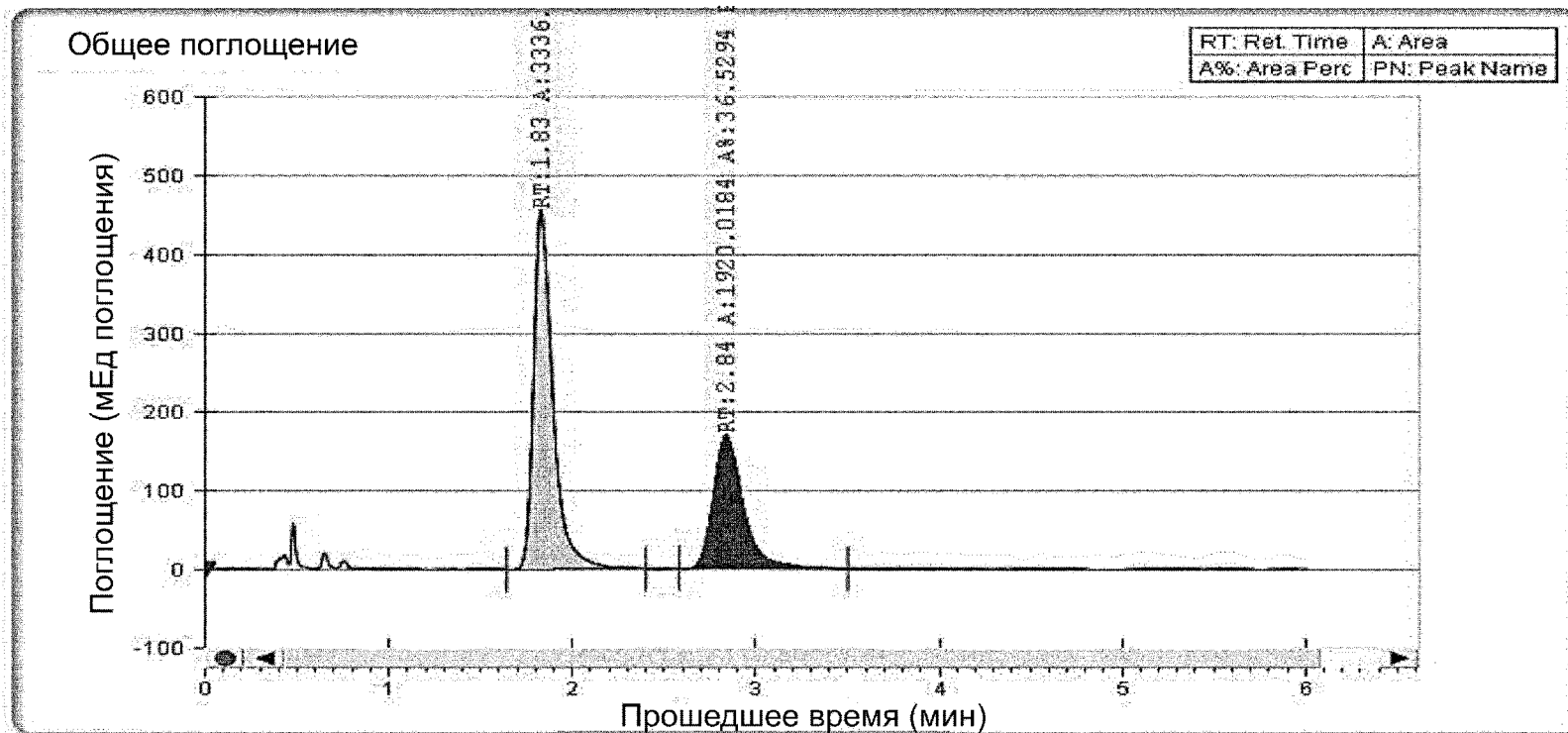
Фиг. 2В



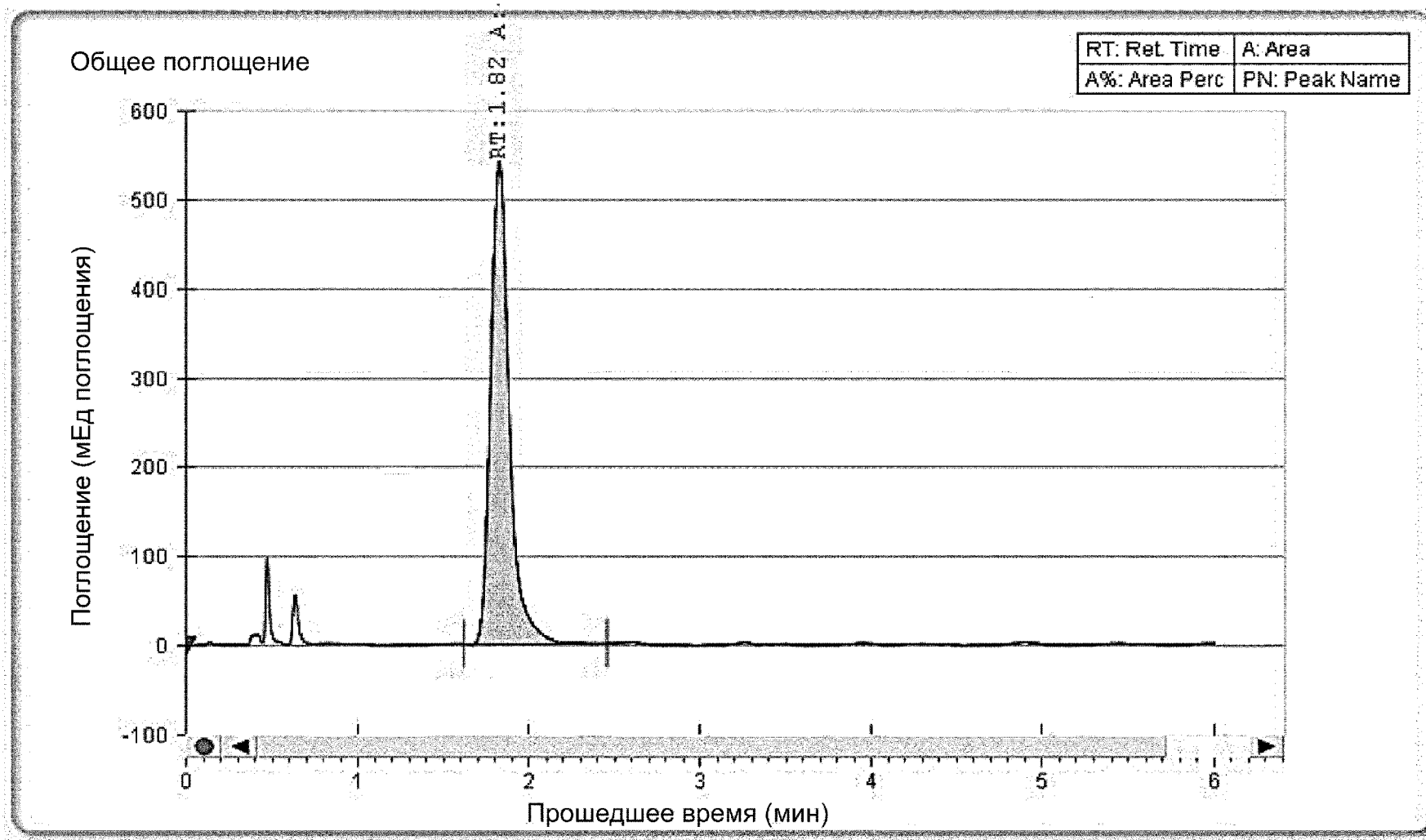


Фиг. 2С

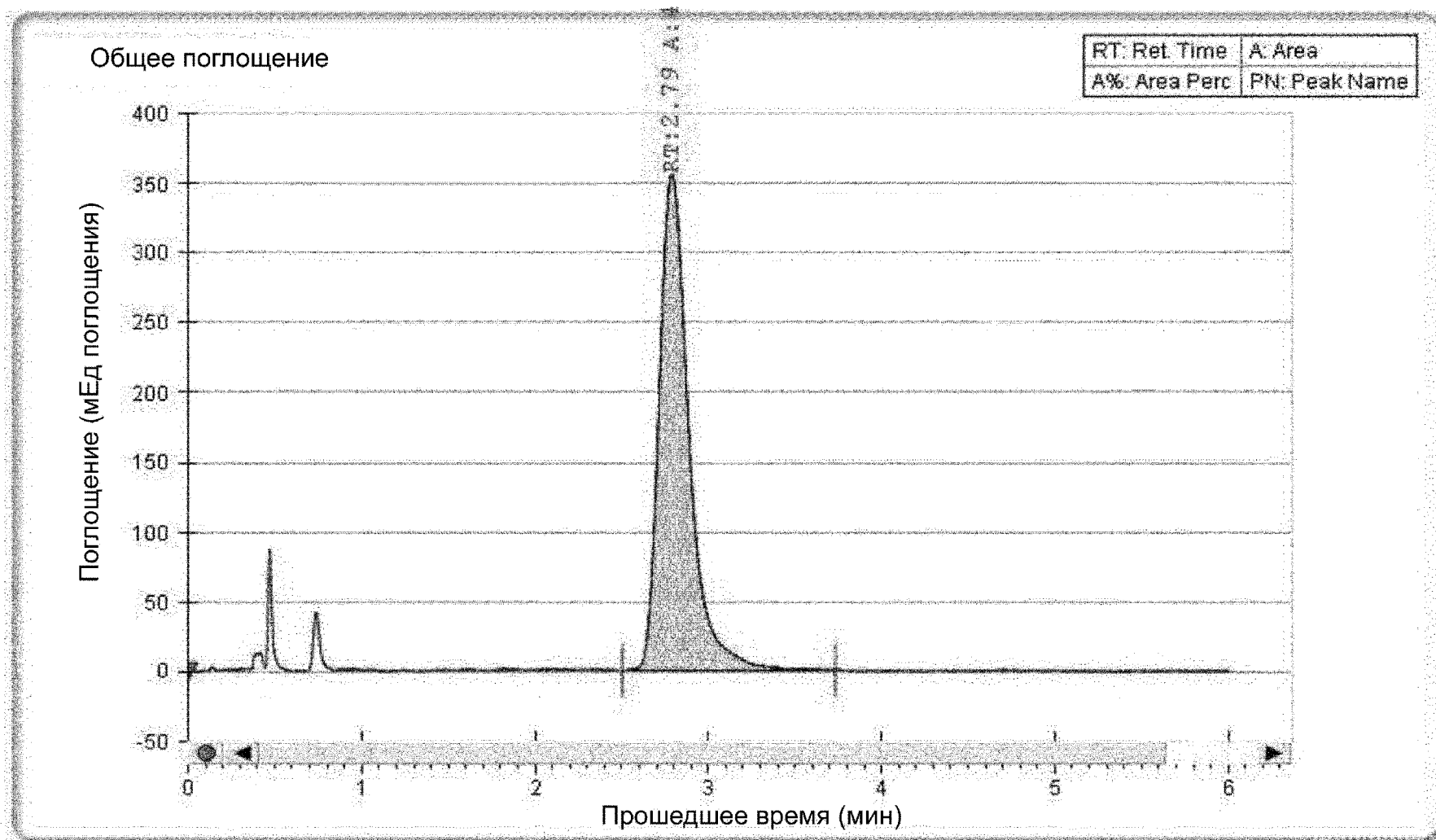
|                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| Co-Solvent           | IPA:ACN=3:2        |
| Column               | OZ-H 100*4.6mm 5um |
| Sample               | CD-MIX             |
| Sample Well          | P1: 5C             |
| Column Temperature   | 39.9               |
| CO2 Flow Rate        | 2.2                |
| Co-Solvent Flow Rate | 1.8                |
| Co-Solvent %         | 45                 |
| Total Flow           | 4                  |
| Front Pressure       | 156                |
| Back Pressure        | 117                |
| Pressure Drop        | 39                 |
| PDA Start Wavelength | 214                |
| PDA Stop Wavelength  | 359                |



Фиг. 3А



Фиг. 3В

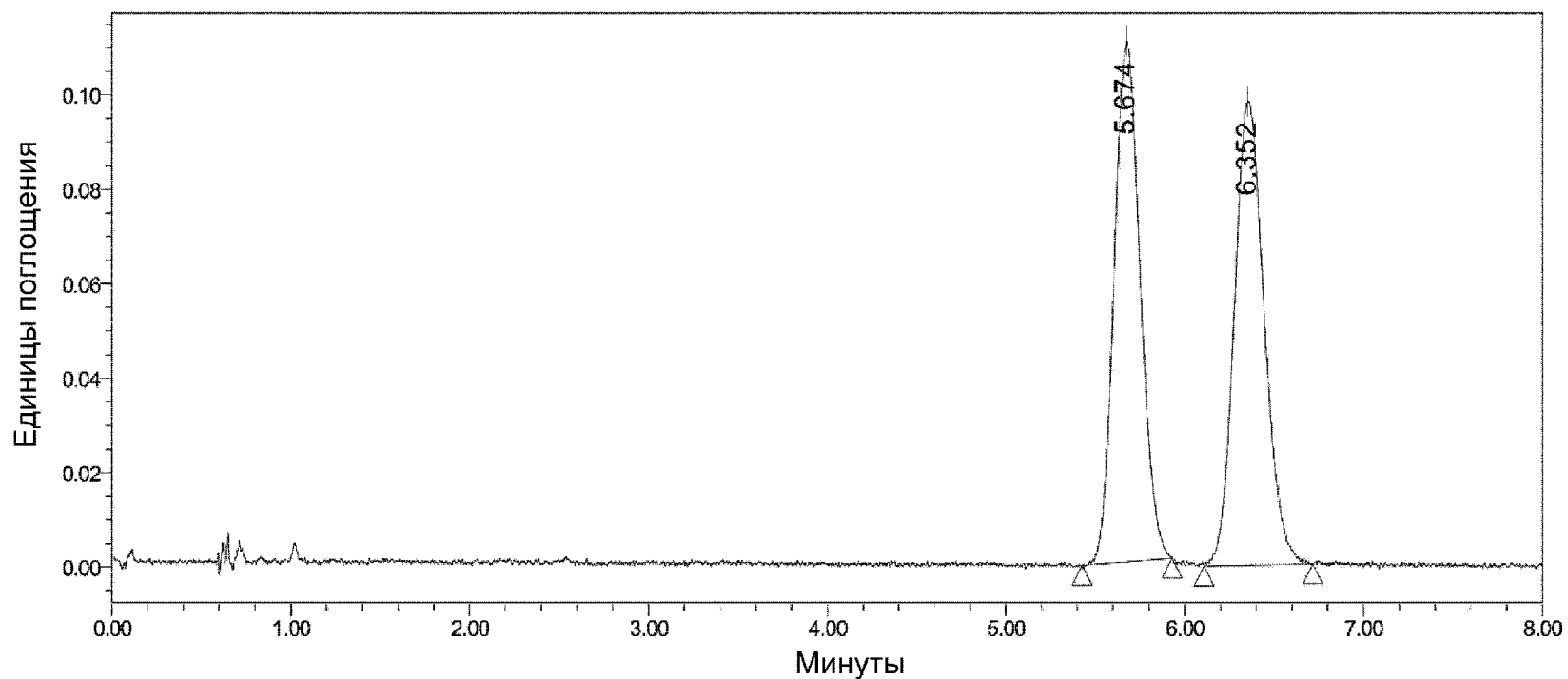


Фиг. 3С

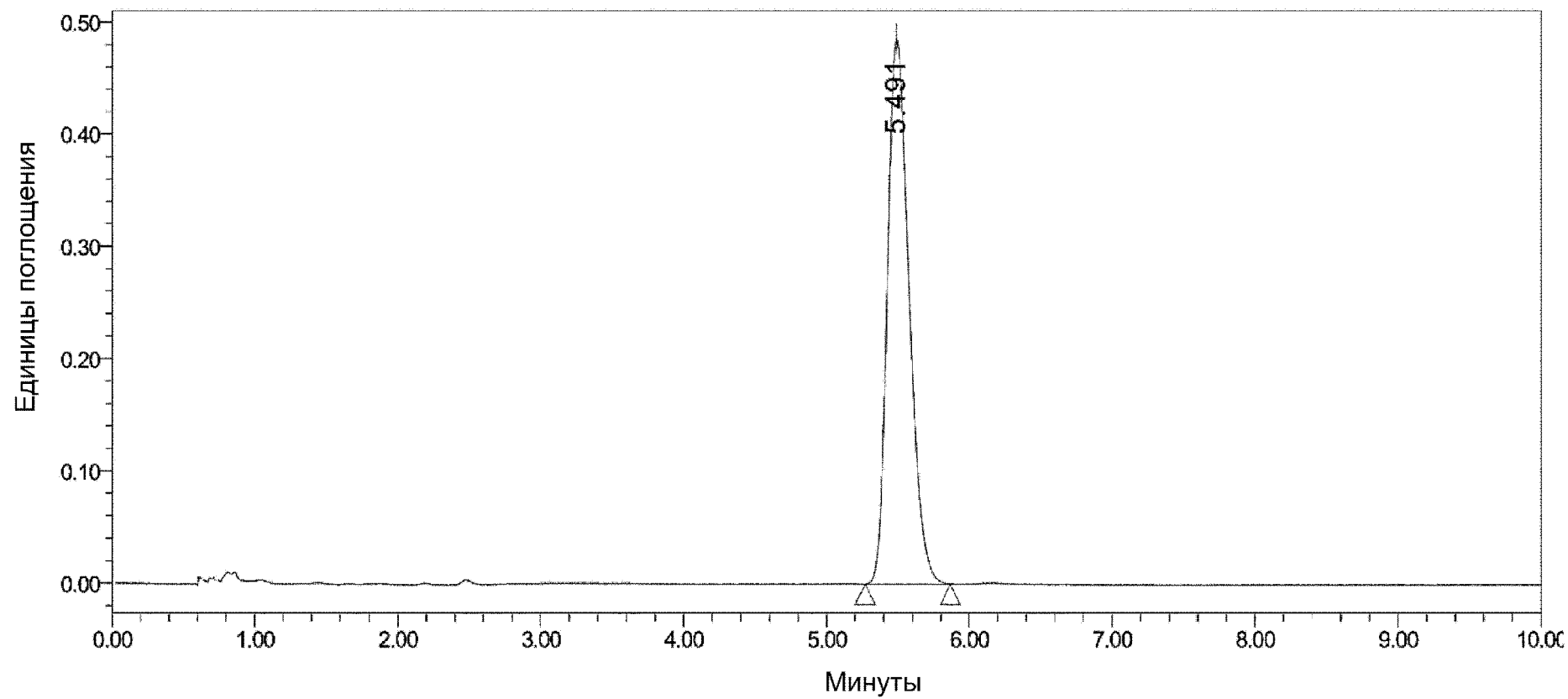


|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| Column:               | CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um) |
| Co_Solvent:           | ACN/MeOH(1:1)                 |
| Column_Temperature:   | 35                            |
| Co_Solvent%:          | 30                            |
| Back_Pressure:        | 2000psi                       |
| Flow_rate:            | 2mL/min                       |
| Proc. Chnl. Descr.:   | PDA 280.0 nm (200-600)nm      |
| PDA_Start_Wavelength: | 200 nm                        |
| PDA_Stop_Wavelength:  | 400 nm                        |

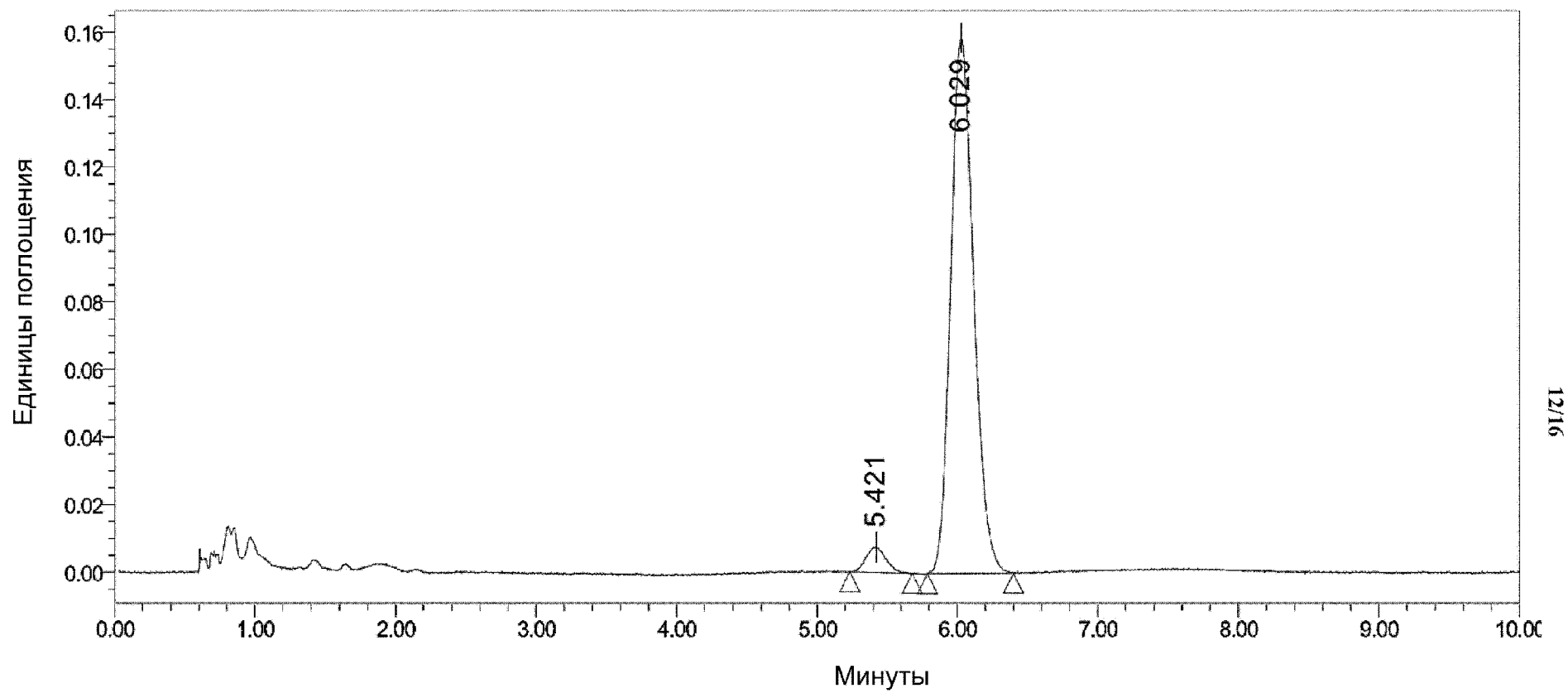
Автоматически масштабируемая хроматограмма



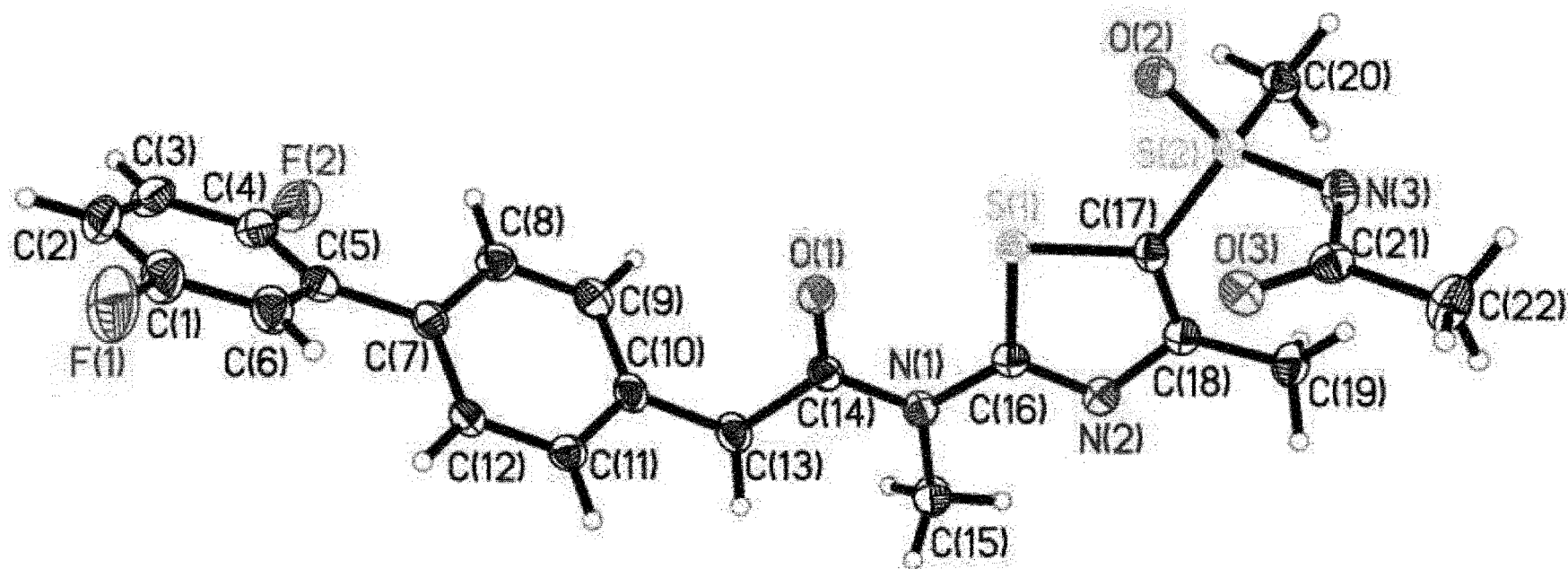
Фиг. 4А



Фиг. 4В



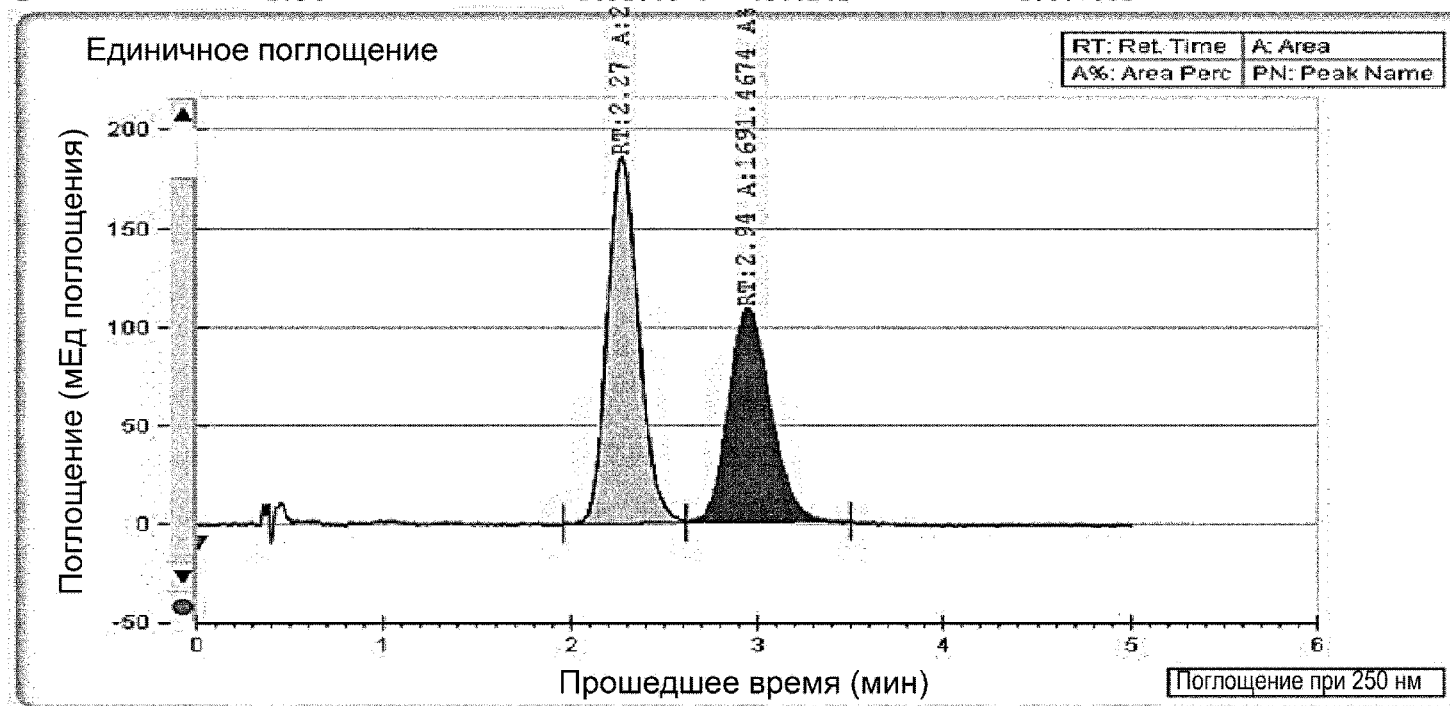
Фиг. 4С



Фиг. 5

Injection Info  
 Injection Date Time Stamp 6/2/2018 9:14:15 AM  
 Injection Volume 5  
 Co-Solvent IPA  
 Column OZ-H (4.6\*100\*5um)  
 Sample LCL-451-mix  
 Sample Well P1: 7F  
 Column Temperature 40.3  
 CO2 Flow Rate 2.2  
 Co-Solvent Flow Rate 1.8  
 Co-Solvent % 45  
 Total Flow 4  
 Front Pressure 162  
 Back Pressure 119  
 Pressure Drop 43  
 PDA Start Wavelength 214  
 PDA Stop Wavelength 359

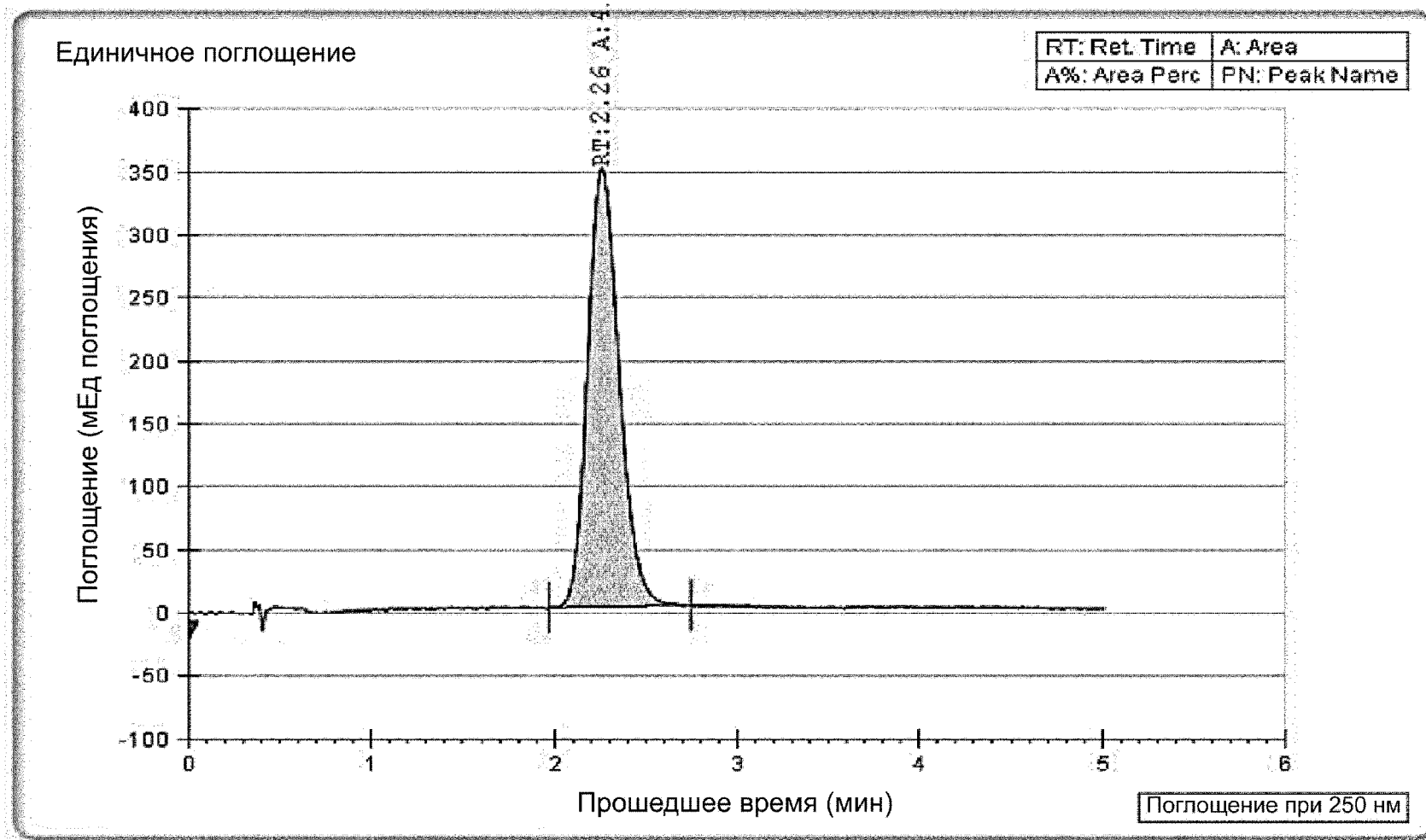
| Peak Number | RT (min) | Area      | Area %  | Height   |
|-------------|----------|-----------|---------|----------|
| 1           | 2.27     | 2168.2049 | 56.1759 | 186.2829 |
| 2           | 2.94     | 1691.4674 | 43.8241 | 108.7862 |



Фиг. 6А

Peak Info

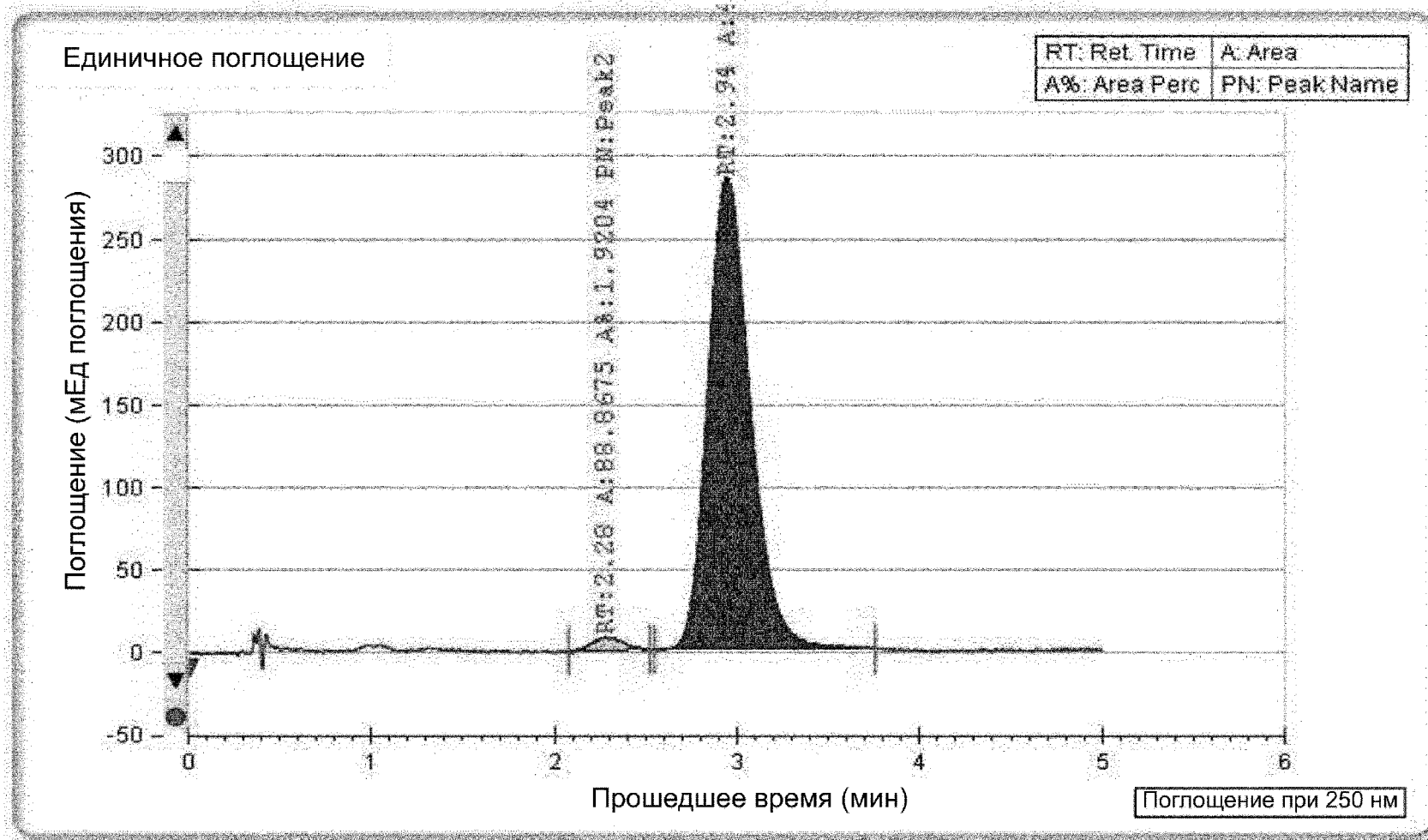
| Number | RT (min) | Area      | Area % | Height   |
|--------|----------|-----------|--------|----------|
| 1      | 2.26     | 4182.8428 | 100    | 348.3004 |



Фиг. 6В

# Peak Info

| Number | RT (min) | Area      | Area %  | Height  |
|--------|----------|-----------|---------|---------|
| 1      | 2.28     | 88.8675   | 1.9204  | 7.9958  |
| 2      | 2.94     | 4538.7139 | 98.0796 | 285.289 |



Фиг. 6С