

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191221** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.08.04

(51) Int. Cl. *C07D 513/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.01

(54) **НОВЫЕ МОЧЕВИНО-6,7-ДИГИДРО-4Н-ТИАЗОЛО[5,4-с]ПИРИДИНЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)**

(31) **18000875.7**

(32) **2018.11.02**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/079982**

(87) **WO 2020/089460 2020.05.07**

(71) Заявитель:

АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

**Дональд Аластэр, Урбан Андреас,
Бонсманн Зузанне (DE)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок или белки, кодируемые вирусом гепатита В (HBV), или влиять на функцию цикла репликации HBV, к композициям, содержащим такие соединения, способам ингибирования репликации вируса HBV, способам лечения или профилактики инфекции HBV, а также к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

202191221

A1

A1

202191221

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568446EA/55

НОВЫЕ МОЧЕВИНО-6,7-ДИГИДРО-4Н-ТИАЗОЛО[5,4-с]ПИРИДИНЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV) ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок (белки), кодируемый (кодируемые) вирусом гепатита В (HBV), или влиять на функционирование цикла репликации HBV, к композициям, содержащим такие соединения, способам ингибирования репликации вируса HBV, способам лечения или профилактики инфекции HBV, и к способам получения указанных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хроническая инфекция HBV является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, и она затрагивает более 5% населения мира (более 350 миллионов человек во всем мире и 1,25 миллиона человек в США). Несмотря на доступность профилактической вакцины против HBV, хроническая инфекция HBV по-прежнему остается серьезной неудовлетворенной медицинской проблемой во всем мире из-за неоптимальных вариантов лечения и устойчивых темпов роста новых инфекций в большинстве частей развивающегося мира. Современные методы лечения не обеспечивают излечения, и они ограничены только двумя классами агентов (интерферон альфа и аналоги нуклеозидов/ингибиторы вирусной полимеразы); устойчивость к лекарствам, низкая эффективность и проблемы с переносимостью ограничивают их действие.

Низкие показатели излечения от HBV объясняются, по крайней мере частично тем фактом, что трудно достичь полного подавления продукции вируса с помощью одного противовирусного агента, а также наличием и сохранением ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре гепатоцитов инфицированного человека. Однако постоянное подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

Современные цели терапии для пациентов, инфицированных HBV, направлены на снижение уровня ДНК HBV в сыворотке до низких или необнаруживаемых уровней и, в конечном итоге, на снижение или предотвращение развития цирроза и HCC.

HBV представляет собой оболочечный, частично двухцепочечный ДНК (дцДНК) вирус семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок HBV (HBV-CP) играет важную роль в репликации HBV. Преобладающая биологическая функция HBV-CP заключается в том, чтобы действовать как структурный белок для инкапсидации прегеномной РНК и формирования незрелых капсидных частиц, которые спонтанно самоорганизуются в цитоплазме из множества копий димеров капсидного белка.

HBV-CP также регулирует синтез вирусной ДНК через дифференциальные состояния фосфорилирования его С-концевых сайтов фосфорилирования. Кроме того,

HBV-CP может способствовать ядерной транслокации ослабленного кольцевого генома вируса с помощью сигналов ядерной локализации, расположенных в богатом аргинином домене С-концевой области HBV-CP.

Как компонент вирусной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) мини-хромосомы в ядре, HBV-CP может играть конструктивную и регуляторную роль в функционировании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК мини-хромосомы. HBV-CP также взаимодействует с белком большой оболочки вируса в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и запускает высвобождение интактных вирусных частиц из гепатоцитов.

Сообщалось о соединениях против HBV, связанных с HBV-CP. Например, производные фенилпропенамида, включая соединения, названные AT-61 и AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Res.* 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов от Valeant (WO 2006/033995); и было показано, что они ингибируют упаковку прегеномной РНК (пгРНК).

F. Hoffmann-LA Roche AG представила ряд 3-замещенных 6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразинов для лечения HBV (WO 2016/113273, WO 2017/198744, WO 2018/011162, WO 2018/011160, WO 2018/011163).

Гетероарилдигидропиримидины (НАР) были обнаружены при скрининге с использованием культуры ткани (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти аналоги НАР действуют как синтетические аллостерические активаторы, и они способны вызывать aberrантное образование капсида, которое приводит к деградации HBV-CP (WO 99/54326, WO 00/58302, WO 01/45712, WO 01/6840). Также описаны другие аналоги НАР (*J. Med. Chem.* 2016, 59 (16), 7651-7666).

Подкласс НАР от F. Hoffman-La Roche также проявляет активность против HBV (WO 2014/184328, WO 2015/132276 и WO 2016/146598). Аналогичный подкласс от Sunshine Lake Pharma также проявляет активность против HBV (WO 2015/144093). Также было показано, что другие НАР обладают активностью против HBV (WO 2013/102655, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25 (3) pp. 1042-1056), и аналогичный подкласс от Enanta Therapeutics показал аналогичную активность (WO 2017/011552). Другой подкласс от Medshine Discovery показал аналогичную активность (WO 2017/076286). Другой подкласс (от Janssen Pharma) также показал аналогичную активность (WO 2013/102655).

Подкласс пиридазонов и триазинонов (от F. Hoffman-La Roche) также проявляет активность против HBV (WO 2016/023877), как и подкласс тетрагидропиридопиридинов (WO 2016/177655). Подкласс трициклических производных 4-пиридон-3-карбоновой кислоты от Roche также показывает подобную активность против HBV (WO 2017/013046).

Подкласс сульфамойлариламидов от Novira Therapeutics (теперь часть Johnson & Johnson Inc.) также проявляет активность против HBV (WO 2013/006394, WO 2013/096744, WO 2014/165128, WO 2014/184365, WO 2015/109130, WO 2016/08169990, WO 2016/109684, WO 2016/109689, WO 2017/059059).

Аналогичный подкласс тиоэфир-ариламидов (также от Novira Therapeutics) проявляет активность против HBV (WO 2016/089990). Кроме того, подкласс арилазепанов (также от Novira Therapeutics) проявляет активность против HBV (WO 2015/073774).

Аналогичный подкласс ариламидов от Enanta Therapeutics проявляет активность против HBV (WO 2017/015451).

Также было показано, что сульфоамильные производные от Janssen Pharma обладают активностью против HBV (WO 2014/033167, WO 2014/033170, WO 2017001655, J. Med. Chem, 2018, 61 (14) 6247-6260).

Было показано, что подкласс глиоксамидзамещенных производных пирроламида от Janssen Pharma также обладает активностью против HBV (WO 2015/011281). Аналогичный класс глиоксамидов от Gilead Sciences также обладает активностью против HBV (WO 2018/039531).

Подкласс сульфоамил- и оксалил-гетеробиарилов от Enanta Therapeutics также проявляет активность против HBV (WO 2016/161268, WO 2016/183266, WO 2017/015451, WO 2017/136403 и US 2017/0253609).

Подкласс анилин-пиримидинов от Assembly Biosciences также проявляет активность против HBV (WO 2015/057945, WO 2015/172128). Подкласс конденсированных трициклов от Assembly Biosciences (добензотиазепиноны, дибензодиазепиноны, дибензооксазепиноны) проявляют активность против HBV (WO 2015/138895, WO 2017/048950).

Ряд циклических сульфамидов от Assembly Biosciences были описаны как модуляторы функционирования HBV-CP (WO 2018/160878).

Arbutus Biopharma представила ряд бензамидов для терапии HBV (WO 2018/052967, WO 2018/172852).

Также было показано, что малая молекула бис-ANS действует как молекулярный «клин», препятствуя нормальной геометрии капсидного белка, и она препятствует образованию капсида (Zlotnick A et al. J. Virol. 2002, 4848).

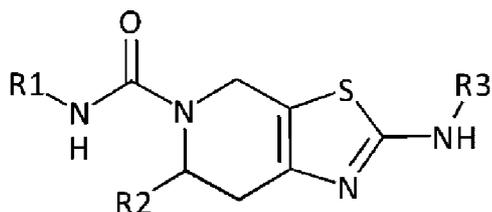
Проблемы, связанные с использованием противовирусных агентов прямого действия против HBV, могут состоять в токсичности, мутагенности, отсутствие селективности, плохой эффективности, плохой биодоступности, низкой растворимости и трудности синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения или профилактики инфекции HBV, которые могут преодолеть по меньшей мере один из этих недостатков или которые имеют дополнительные преимущества, такие как повышенная эффективность или увеличенное окно безопасности.

Введение таких терапевтических агентов пациенту, инфицированному HBV, либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими видами лечения HBV или в виде вспомогательного лечения, приведет к значительному снижению вирусной нагрузки, улучшению прогноза, снижению прогрессирования заболевания и/или повышению уровня сероконверсии.

Сущность изобретения

В настоящем документе предложены соединения, полезные для лечения или профилактики инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом, и промежуточные

соединения, используемые для их получения. Объектом изобретения является соединение формулы I:



I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R3 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксииалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R4, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13) и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила,

- R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

В одном варианте осуществления изобретения объектом изобретения является соединение формулы I,

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или $C\equiv N$,

- R2 представляет собой H или метил,

- R3 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, SO_2 -C1-C6-алкил, SO_2 -C3-C7-циклоалкил, SO_2 -C3-C7-гетероциклоалкил, SO_2 -C2-C6-гидроксиалкил, SO_2 -C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO_2 -C1-C4-карбоксиалкил, SO_2 -арил, SO_2 -гетероарил, SO_2 -N(R12)(R13), C(=O)R4, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13) и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила,

- R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкил, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или $C\equiv N$.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R2 представляет собой H или метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R3 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксииалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R4, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13) и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R12 и R13 выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксии, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

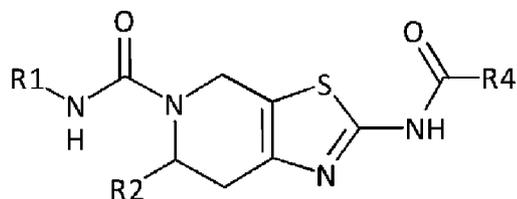
В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в

соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



II

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N.

- R2 представляет собой H или метил,

- R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C2-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II, в котором R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II, в котором R2 представляет собой H или метил.

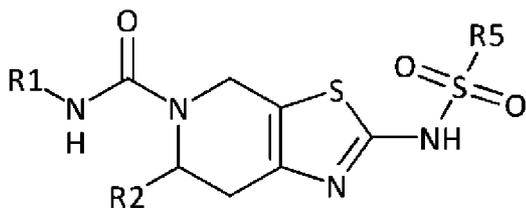
В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II, в котором R4 представляет собой C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил или гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C2-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



III

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,
- R2 представляет собой H или метил,
- R5 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами,

каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C₆-арила, гетероарила, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₇-гетероциклоалкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-гидроксиалкила и C₂-C₆-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы III, в котором R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-галогеналкила или C≡N.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы III, в котором R2 представляет собой H или метил.

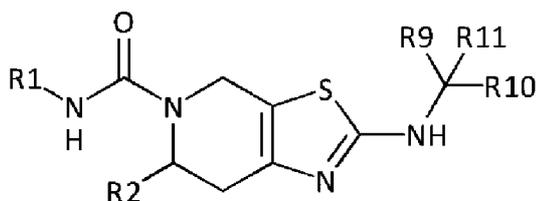
В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы III, в котором R5 представляет собой C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-гидроксиалкил, C₂-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₁-C₄-карбоксииалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₆-арил или гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C₆-арила, гетероарила, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₇-гетероциклоалкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-гидроксиалкила и C₂-C₆-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



IV

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R9, R10 и R11 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C5-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-C3-карбоксиалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R9 и R10 необязательно соединены с образованием C3-C7 циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы IV, в котором R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы IV, в котором R2 выбран из группы включающей H и метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение Формулы IV, в котором R9, R10 и R11 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C5-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-C3-карбоксиалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила,

C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение в соответствии с формулой IV, в котором R⁹ и R¹⁰, необязательно соединены с образованием C3-C7 циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, атомы серы или кислорода.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах выполнения изобретения доза соединения по изобретению составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах выполнения доза соединения по изобретению, используемого в композициях, описанных здесь, составляет менее приблизительно 10000 мг, или менее приблизительно 8000 мг, или менее приблизительно 6000 мг, или менее приблизительно 5000 мг, или менее приблизительно 3000 мг, или менее приблизительно 2000 мг, или менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 50 мг. Аналогичным образом, в некоторых вариантах доза второго соединения (т.е. другого лекарственного средства для лечения HBV), как описано здесь, составляет менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 400 мг, или менее приблизительно 300 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 100 мг, или менее приблизительно 50 мг, или менее приблизительно 40 мг, или менее приблизительно 30 мг, или менее приблизительно 25 мг, или менее приблизительно 20 мг, или менее приблизительно 15 мг, или менее приблизительно 10 мг, или менее приблизительно 5 мг, или менее приблизительно 2 мг, или менее приблизительно 1 мг, или менее приблизительно 0,5 мг, и любые целые или дробные промежуточные значения. Все вышеупомянутые дозы относятся к суточным дозам для пациента.

В общем случае предполагается, что суточное противовирусное эффективное количество должно быть от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг, или от

приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Может быть целесообразно вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более субдоз с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные субдозы могут быть представлены в виде единичных дозированных лекарственных форм, содержащих, например, от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную дозированную лекарственную форму.

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в виде солей, сольватов или гидратов. Следовательно, изобретение также включает соли, сольваты или гидраты и их соответствующие смеси.

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в таутомерных или стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Таким образом, изобретение также включает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в котором они используются в данном описании и формуле изобретения, если не указано иное в отношении конкретных случаев индивидуально или в отношении части большей группы.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Обычно используемая здесь номенклатура и лабораторные процедуры в отношении культуры клеток, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны, и они обычно используются в данной области.

Используемые здесь определения и термины, представленные в единственном числе, относятся к одному или более чем одному (то есть по меньшей мере к одному) объекту. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент. Кроме того, использование термина «включает», а также другие формы, такие как «включая», «включающий» и т.п., не является ограничивающим указанием.

Используемый здесь термин «модулятор сборки капсида» относится к соединению, которое нарушает, или ускоряет, или ингибирует, или препятствует, или задерживает, или уменьшает, или модифицирует нормальную сборку капсида (например, во время созревания) или нормальную разборку капсида (например, во время инфекционного процесса) или нарушает стабильность капсида, вызывая тем самым aberrантную морфологию капсида или aberrантное функционирование капсида. В одном варианте осуществления изобретения, модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, вызывая тем самым aberrантную морфологию капсида. В другом варианте осуществления изобретения модулятор сборки капсида взаимодействует (например,

связывается с активным сайтом, связывается с аллостерическим сайтом или модифицирует и/или препятствует процессу фолдинга и т.п.), с главным белком сборки капсида (HBV-CP), тем самым нарушая сборку или разборку капсида. В еще одном варианте осуществления изобретения модулятор сборки капсида вызывает нарушение структуры или функционирования HBV-CP (например, способность HBV-CP к сборке, разборке, связывания с субстратом, складываться в подходящую конформацию или т.п., что снижает инфекционность вируса и/или является летальным для вируса).

Используемый здесь термин «лечение» или «лечить» определяется как применение или введение терапевтического агента, то есть соединения по изобретению (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом/средством), пациенту, или применение или введение терапевтического агента в изолированную ткань или клеточную линию от пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*), у которого имеется инфекция HBV, симптом инфекции HBV или у которого имеется возможность развития инфекции HBV, с целью лечения, излечения, облегчения, ослабления, улучшения состояния или с целью повлиять на инфекцию HBV, симптомы инфекции HBV или возможность развития инфекции HBV. Такие методы лечения могут быть специально адаптированы или модифицированы на основе знаний в области фармакогеномики.

Используемый здесь термин «предотвращение» или «профилактика» означает отсутствие нарушения или развития заболевания, если оно еще не произошло, или отсутствие дальнейшего развития нарушения или заболевания, если уже имело место развитие нарушения или заболевания. Также считается, что можно предотвратить некоторые или все симптомы, связанные с нарушением или заболеванием.

Используемый здесь термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. Млекопитающие, не являющиеся человеком, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки и млекопитающие, относящиеся к подсемейству мышинных. Предпочтительно пациентом, субъектом или индивидуумом является человек.

Используемые здесь термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков симптомов или причин заболевания, или любым другим желательным изменением биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники с использованием обычного экспериментирования.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к такому материалу, как носитель или разбавитель, который не меняет биологической активности или свойств соединения, и который является относительно нетоксичным, т.е. такой материал может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических

явлений и не взаимодействуя с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими методами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислот или оснований этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил являются предпочтительными. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences 17th ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 p.1418 и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый здесь термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, используемого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, но без ограничения, внутривенное, пероральное, аэрозольное, ректальное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировка соединения, полезного в рамках изобретения, внутри пациента или к пациенту таким образом, чтобы оно могло выполнять предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции, включая соединение, используемое в рамках изобретения, и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза,

глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод, желатин, тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые без исключения покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с активностью соединения, используемого в рамках изобретения, и которые являются физиологически приемлемыми для пациента. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, полезного в рамках изобретения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые при осуществлении изобретения, известны в данной области и описаны, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985), которая включена в описание посредством ссылки.

Используемый здесь термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменяют водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Используемый здесь термин «включающий/содержащий» также включает понятие «состоящий».

Используемый здесь термин «алкил» как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. «C1-C6-алкил» означает алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Кроме того, термин «алкил» как таковой или как часть другого заместителя, также может означать углеводород с прямой цепью C1-C3, замещенный C3-C5-карбоциклическим кольцом. Примеры включают (циклопропил)метил, (циклобутил)метил и (циклопентил)метил. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два алкильных остатка, алкильные остатки могут быть одинаковыми или разными.

Используемый здесь термин «алкенил» означает одновалентную группу, полученную из углеводородного остатка, содержащего по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь с E или Z стереохимией. Двойная связь может являться или может не являться точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C2-C8-алкенил) включают, но без ограничения, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил. Во избежание сомнений, когда в группе присутствуют два алкенильных остатка, алкильные остатки могут быть одинаковыми или разными.

Как используется здесь, C2-C6-алкинильная группа или остаток представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу или остаток, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, например, C2-C4 алкинильная группа или остаток содержит от 2 до 4 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают $-C\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv C$, а также 1- и 2-бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексинил. Во избежание сомнений, когда в группе присутствуют два алкинильных остатка, они могут быть одинаковыми или разными.

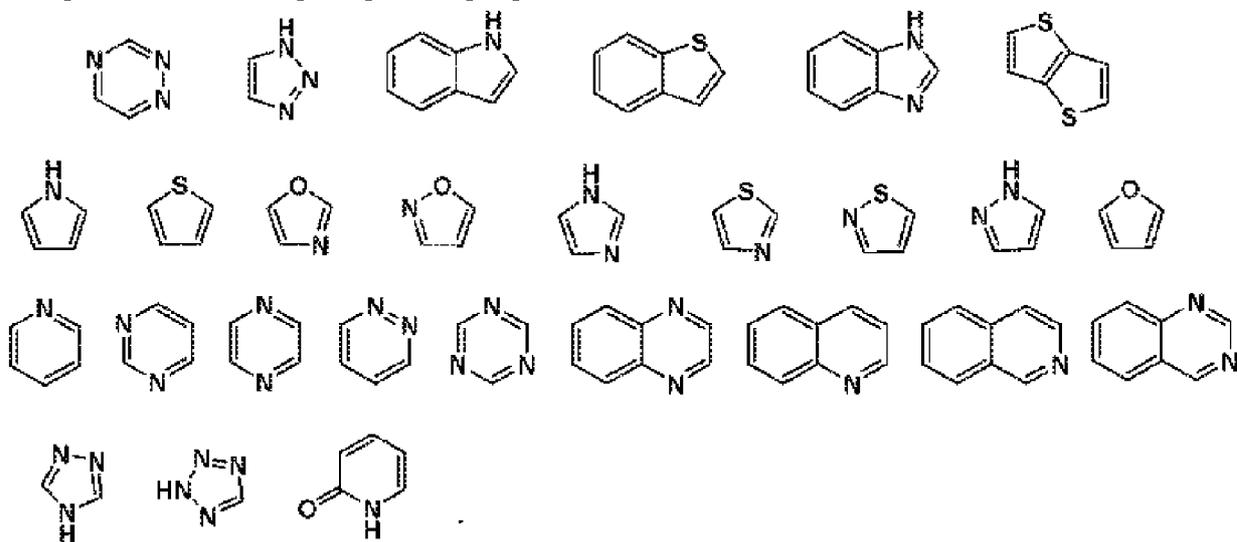
Как используется здесь, термин «галоген» или «гало» как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно - фтора или хлора. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два галогеновых остатка, они могут быть одинаковыми или разными.

Как используется здесь, группа C1-C6-алкокси или группа C2-C6-алкенилокси обычно представляет собой указанную C1-C6-алкильную (например, C1-C4 алкильную) группу или указанную C2-C6-алкенильную (например, C2-C4 алкенильную) группу, соответственно, которая присоединена к атому кислорода.

Используемый здесь термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), где такие кольца могут быть соединены вместе в виде боковой цепи, образуя, например, бифенил, или могут быть конденсированными, образуя, например нафталин. Примеры арильных групп включают фенил, антрацил, и нафтил. Предпочтительными примерами являются фенил (например, C6-арил) и бифенил (например, C12-арил). В некоторых вариантах выполнения арильные группы содержат от шести до шестнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах выполнения изобретения арильные группы содержат от шести до двенадцати атомов углерода (например, C6-C12-арил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильные группы имеют шесть атомов углерода (например, C6-арил).

Используемые здесь термины «гетероарил» и «гетероароматический» относятся к гетероциклу, имеющему ароматический характер, содержащему одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца). Гетероарильные заместители могут быть

определены числом атомов углерода, например, «С1-С9-гетероарил» показывает количество атомов углерода, содержащихся в гетероарильной группе, без учета количества гетероатомов. В частности, С1-С9-гетероарил может включать от одного до четырех дополнительных гетероатомов. Полициклический гетероарил может включать одно или несколько колец, которые являются частично насыщенными. Неограничивающие примеры гетероариллов включают:

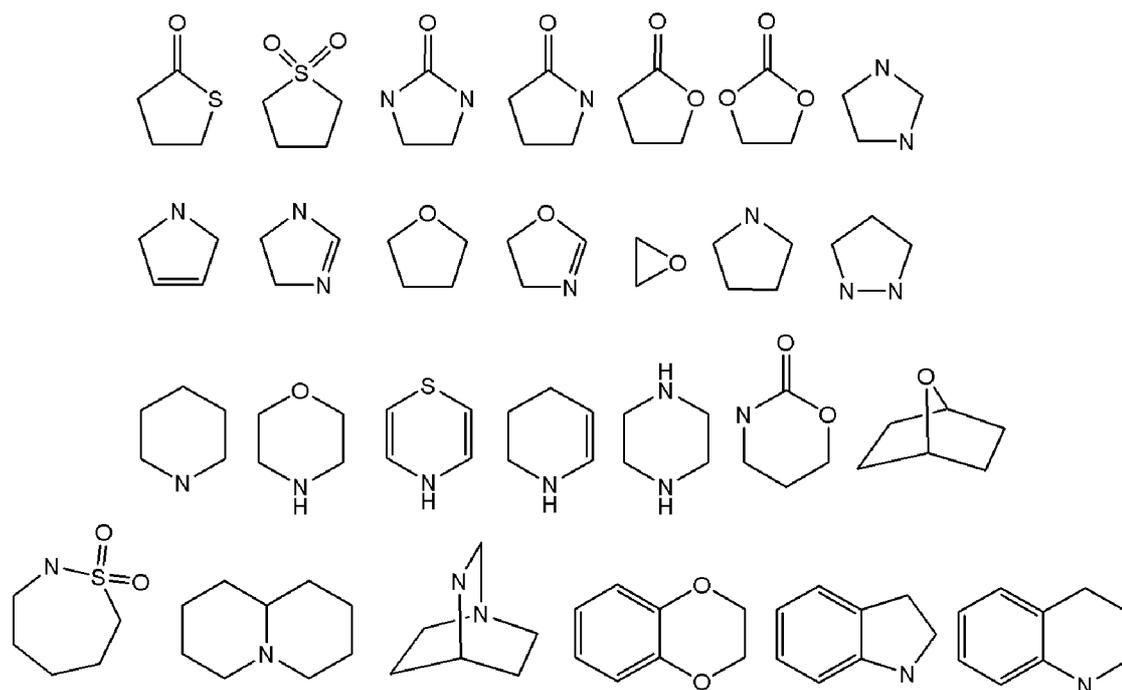


Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил (включая, например, 3- и 5-пиазолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил. Неограничивающие примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включают индолил (включая 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (включая, например, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (включая, например, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (включая, например, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил (включая, например, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантенинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролидинил и хинолизинил.

Используемый здесь термин «галогеналкил» обычно представляет собой указанную алкильную, алкенильную, алкокси или алкенокси группу, где любой один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими указанными атомами галогена, как определено выше. Термин «галогеналкил» охватывает моногалогеналкил, дигалогеналкил и полигалогеналкильные радикалы. Термин «галогеналкил» включает, но без ограничений, фторметил, 1-фторэтил, дифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантан и норборнен. Термин «циклоалкил» включает в себя «ненасыщенный неароматический карбоциклил» или «неароматический ненасыщенный карбоциклил», оба из которых относятся к неароматическому карбоциклу, как определено здесь, который содержит, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь.

Как используется здесь, термины «гетероциклоалкил» и «гетероциклил» относятся к гетероалициклической группе, содержащей одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), которая содержит от одного до четырех кольцевых гетероатомов, каждый из которых выбран из кислорода, серы и азота. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет конденсированную бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет мостиковую бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа имеет спиробициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. Гетероциклильные заместители могут быть альтернативно определены числом атомов углерода, например, C2-C8-гетероциклил указывает на число атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе, не включая гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклил будет включать дополнительно от одного до четырех гетероатомов. В другом варианте осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа сконденсирована с ароматическим кольцом. В другом варианте гетероциклоалкильная группа сконденсирована с гетероарильным кольцом. В одном варианте гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, по любому гетероатому или атому углерода, образуя стабильную структуру. Пример 3-членной гетероциклической группы включает, без ограничения, азиридин. Примеры 4-членных гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения, азетидин и бета-лактамы. Примеры 5-членных гетероциклических групп включают, без ограничения, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклильных групп являются



Примеры гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксин, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид.

Используемый здесь термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющими ароматический характер, т.е. имеющие $(4n+2)$ делокализованные π (пи) электроны, где n представляет собой целое число.

Используемый здесь термин «ацил», отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, связанную через карбонильную группу.

Используемые здесь термины «карбамоил» и «замещенный карбамоил», отдельно или в сочетании с другими терминами, означают, если не указано иное, карбонильную группу, связанную с аминогруппой, необязательно моно-или дизамещенной водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах заместители азота могут быть соединены, образуя гетероциклическое кольцо, как определено выше.

Используемый здесь термин «карбокси», как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OH$.

Используемый здесь термин «сложный эфир карбоновой кислоты» и «карбокисильный эфир» как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OX$, где X выбран из группы, состоящей из C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила и арила.

Используемый здесь термин «пролекарство» означает производное соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, которое вводят в указанной форме, и которое после введения метаболизируется в условиях *in vivo* в активный метаболит соответственно формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV.

Различные формы пролекарства известны в данной области техники. Примеры таких пролекарств представлены в: Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs" by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); и N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

Примеры пролекарств включают расщепляемые сложные эфиры соединений формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV. Расщепляемый в условиях *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные карбокисильные эфиры включают C1-C6-алкиловые сложные эфиры, например метиловые или этиловые эфиры; C1-C6-алкоксиметиловые эфиры, например метоксиметиловый эфир; C1-C6-ацилоксиметиловые эфиры; фталидиловые эфиры; C3-C8-циклоалкоксикарбонилокси-C1-C6 алкиловые сложные эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; 1-3-диоксолан-2-илметиловые эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолан-2-илметил; C1-C6-алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтил; аминокарбонилметиловые эфиры и их моно- или ди-N-(C1-C6-алкил) варианты, например N, N-диметиламинокарбонилметиловые эфиры и N-этиламинокарбонилметиловые эфиры; и эфир может быть образован по любой карбоксигруппе соединений по изобретению.

Расщепляемый в условиях *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной гидроксигруппы. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные гидрокси эфиры включают C1-C6-ациловые эфиры, например ацетиловые эфиры; и бензоиловые эфиры, в которых фенильная группа может быть замещена аминометиллом или N-замещенным моно-или ди-C1-C6-алкиламинометиллом, например 4-аминометилбензоиловые эфиры и 4-N, N-диметиламинометилбензоиловые эфиры.

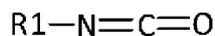
Предпочтительные пролекарства по настоящему изобретению включают ацетилоксипроизводные и карбонатные производные. Например, гидроксигруппа соединений формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, может присутствовать в пролекарстве как $-O-COR^i$ или $-O-C(O)OR^i$, где R^i представляет собой незамещенный или замещенный C1-C4-алкил. Заместители в алкильных группах являются такими, как определено ранее. Предпочтительно алкильные группы в R^i являются незамещенными, и предпочтительными являются метил, этил, изопропил или циклопропил.

Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают аминокислотные производные. Подходящие аминокислоты включают α -аминокислоты, связанные с соединениями формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV через их $C(O)OH$ группы. Такие пролекарства расщепляются в условиях *in vivo* с образованием соединений формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, несущих гидроксильную группу. Соответственно, такие аминокислотные группы предпочтительно используются в соединениях формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, где в конечном итоге требуется гидроксильная группа. Таким образом, типичные пролекарства этого варианта выполнения изобретения представляют собой соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, несущие группу формулы $-OC(O)-CH(NH_2)R^{ii}$, где R^{ii} представляет собой боковую цепь аминокислоты. Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин. Аминокислота может быть также функционализирована, например аминогруппа может быть алкилирована. Подходящей функционализированной аминокислотой является N, N-диметилглицин. Предпочтительно, когда аминокислота представляет собой валин.

Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают фосфорамидатные производные. В данной области известны различные формы фосфорамидатных пролекарств. Например, такие пролекарства описаны в Serpi et al., *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* 2013, Chapter 15, Unit 15.5 и Mehellou et al., *ChemMedChem*, 2009, 4 pp. 1779-1791. Подходящие фосфорамидаты включают (фенокси)-альфа-аминокислоты, связанные с соединениями формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV через их $-OH$ -группу. Такие пролекарства расщепляются в условиях *in vivo* с образованием соединений формулы I, несущих гидроксигруппу. Соответственно, такие фосфорамидатные группы предпочтительно используют в положениях соединений формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, где гидроксигруппа в конечном счете необходима. Следовательно, примерами пролекарств данного варианта осуществления изобретения являются соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV несущие группу формулы $-OP(O)(OR^{iii})R^{iv}$, где R^{iii} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил, а R^{iv} представляет собой группу формулы $-NH-CH(R^v)C(O)OR^{vi}$, где R^v представляет собой боковую цепь аминокислоты, а R^{vi} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл. Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин.

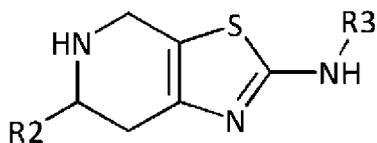
Предпочтительно аминокислота представляет собой аланин. R^v предпочтительно представляет собой алкил, и наиболее предпочтительно - изопропил.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений по изобретению. Таким образом, объектом изобретения является способ получения соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, путем взаимодействия соединения формулы V



V

в котором R1 имеет значения, указанные выше, с соединением формулы VI



VI

в котором R2 и R3 имеют значения, указанные выше.

ПРИМЕРЫ

Далее изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены только с целью иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими примерами, а, скорее, охватывает все варианты, которые очевидны в результате представленных здесь раскрытий.

Модуляторы корового белка HBV можно получить разными способами. На Схемах 1-9 показаны основные пути синтеза, используемые для их получения для целей настоящего изобретения. Для специалиста-химика в данной области очевидно, что существуют другие методики, которые также позволяют получить эти промежуточные соединения и соединения по примерам.

При описании изобретения используются следующие сокращения и аббревиатуры:

A - аденин, азотистое основание ДНК

ACN - ацетонитрил

Ar - аргон

BODIPY-FL - 4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бора-3a,4a-диаза-s-индацен-3-пропионовая кислота (флуоресцентный краситель)

Boc - трет-бутоксикарбонил

BnOH - бензиловый спирт

n-BuLi - н-бутиллитий

t-BuLi - трет-бутиллитий

C - цитозин, азотистое основание ДНК

CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол

- CO₂ - диоксид углерода
 CuCN - цианид меди (I)
 DCE - дихлорэтан
 DCM - дихлорметан
 Периодинан Десса-Мартина - 1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он
 DIPEA - диизопропилэтиламин
 DIPE - диизопропиловый эфир
 DMAP - 4-диметиламинопиридин
 DMF - N, N-диметилформамид
 DMP - периодинан Десса-Мартина
 DMSO - диметилсульфоксид
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
 DPPA - дифенилфосфорилазид
 DTT - дитиотреитол
 EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация
 EDCI - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
 Et₂O - диэтиловый эфир
 EtOAc - этилацетат
 EtOH - этанол
 FL- - 5'-конец, меченый флуоресцеином
 NEt₃ - триэтиламин
 ELS - испарительное рассеяние света
 г - грамм (граммы)
 G - гуанин, азотистое основание ДНК
 HBV - вирус гепатита В
 HATU - гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,3,3-тетраметилурония
 HCl - хлористоводородная кислота
 HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
 HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол
 HOBT - 1-гидроксибензотриазол
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография
 IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация
 LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640
 LC/MS - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LiAlH₄ - алюмогидрид лития
 LiOH - гидроксид лития
 MeOH - метанол
 MeCN - ацетонитрил
 MgSO₄ - сульфат магния

мг - миллиграмм (миллиграммы)

мин - минуты

моль - моль

ммоль - миллимоль (миллимоли)

мл - миллилитр (миллилитры)

МТВЕ - метил-трет-бутиловый эфир

N₂ - азот

Na₂CO₃ - карбонат натрия

NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия

Na₂SO₄ - сульфат натрия

NdeI - рестрикционный фермент, распознает сайты CA[^]TATG

NEt₃ - триэтиламин

NaH - гидрид натрия

NaOH - гидроксид натрия

NH₃ - аммиак

NH₄Cl - хлорид аммония

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

PAGE - электрофорез в полиакриламидном геле

ПЦР - полимеразная цепная реакция

qPCR - количественная ПЦР

Pd/C - палладий на угле

-PH - фосфатная модификация 3'-конца

pTSA - 4-толуолсульфоная кислота

Rt - время удерживания

к.т., Rt - комнатная температура

нас. - насыщенный водный раствор

SDS - додецилсульфат натрия

SI - индекс селективности (= CC₅₀/EC₅₀)

STAB - триацетоксиборгидрид натрия

T - тимин, азотистое основание ДНК

TBAF - фторид тетрабутиламмония

TFA - трифторуксусная кислота

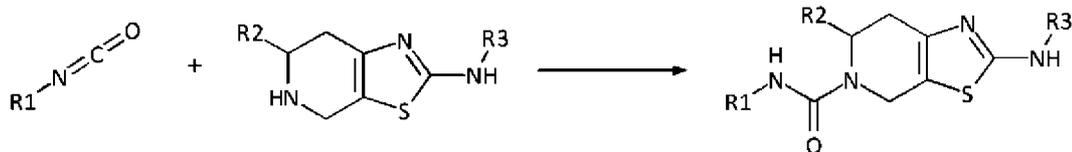
THF - тетрагидрофуран

TLC - тонкослойная хроматография

Трис - трис(гидроксиметил)аминометан

XhoI - рестрикционный фермент, распознает сайты C[^]TCGAG

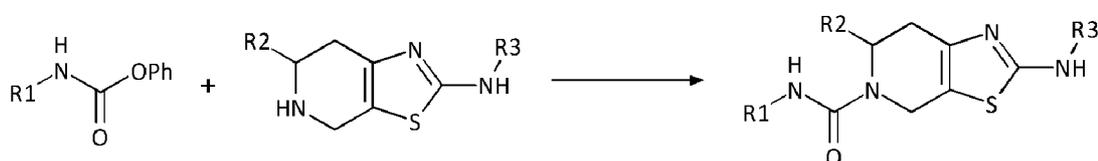
В предпочтительном варианте выполнения изобретения соединения формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 1, приведенной ниже.



Общая схема 1: Синтез соединений формулы I

Взаимодействие между изоцианатом и соответствующим амином (например, соответственно замещенным 4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридином) осуществляли в соответствии с методами, известными из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups), например, с использованием фенилизотиоцианата, получая соединения формулы I.

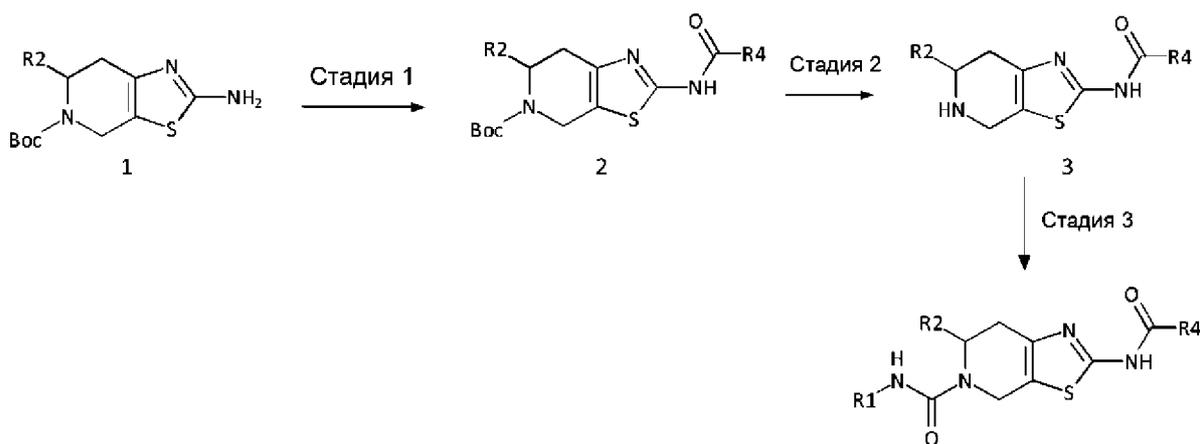
В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 2, приведенной ниже.



Общая схема 2: Синтез соединений формулы I

Взаимодействие между изоцианатом и соответствующим амином (например, соответственно замещенным 4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридином) осуществляли в соответствии с методами, известными из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups), например, с использованием фенил-N-фенилкарбамата, получая соединения формулы I.

В дополнительном варианте осуществления изобретения соединения формулы II могут быть получены, как показано на Схеме 3, приведенной ниже.

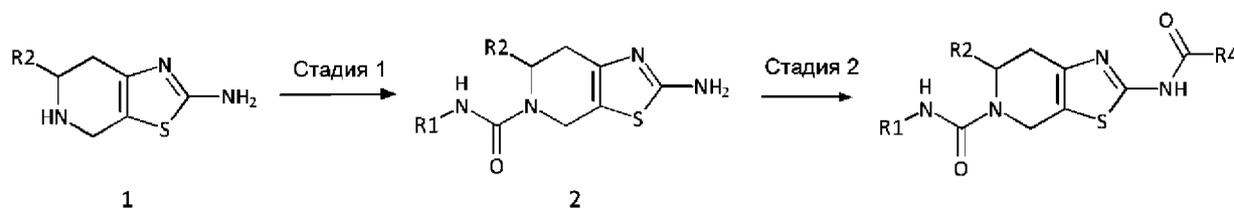


Общая схема 3: Синтез соединений формулы II

С помощью методов, известных из литературы, на стадии 1 общей Схемы 3, соединения с общей структурой 1 подвергали ацилированию (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688). Защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Boc,

удаляли, например, с использованием HCl, получая амин общей структуры 3. Взаимодействие амина на стадии 3 осуществляли методами, известными из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups), например, с изоцианатом или активированным карбаматом, получая соединения формулы II.

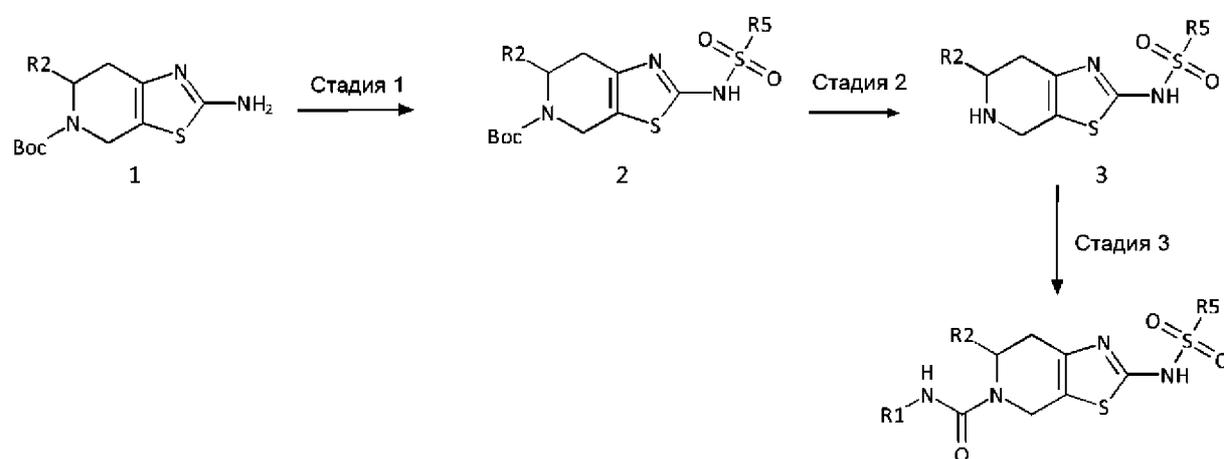
В другом варианте осуществления изобретения выполняли альтернативный синтез соединений формулы II в соответствии с общей Схемой 4.



Общая схема 4: Синтез соединений формулы II

С помощью методов, известных из литературы, на стадии 1 общей Схемы 4, соединения общей структуры 1 дериватизировали (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups), например, изоцианатом, получая соединений общей структуры 2. На стадии 2 соединения ацилировали (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688), например, хлорангидридом, получая соединения формулы II.

В другом варианте осуществления изобретения выполняли альтернативный синтез соединений формулы III в соответствии с общей Схемой 5.

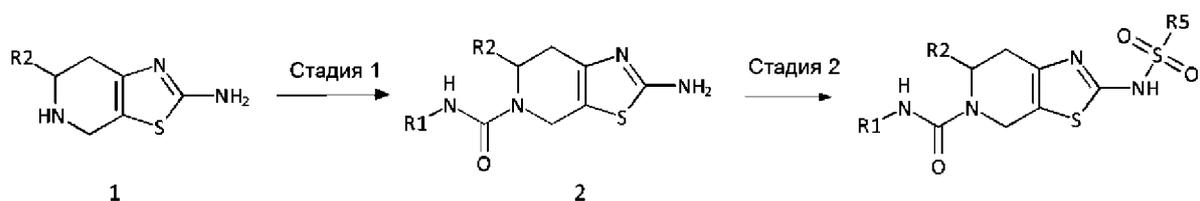


Общая схема 5: Синтез соединений формулы III

С помощью методов, известных из литературы, на стадии 1 общей Схемы 5, соединения общей структуры 1, подвергали сульфонилованию (J. Inoue et al., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 2167-2173). На стадии 2 удаляли защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Boc, например, с использованием HCl, получая амин общей структуры 3. Взаимодействие амина на стадии 3 осуществляли методами, известными из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents

and Protecting Groups), например, с изоцианатом или активированным карбаматом, получая соединения формулы III.

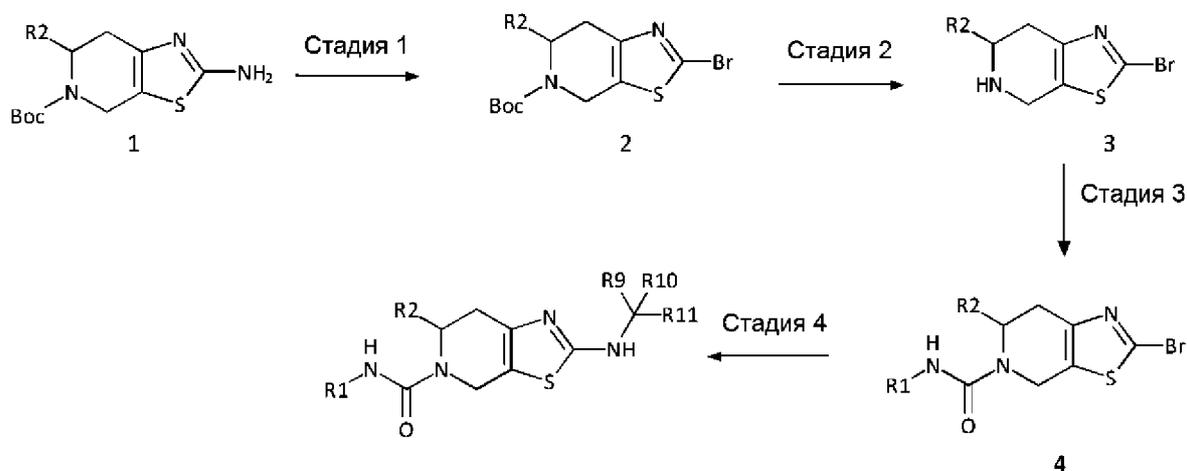
В другом варианте осуществления изобретения выполняли альтернативный синтез соединений формулы III в соответствии с общей Схемой 6.



Общая схема 6: Синтез соединений формулы III

Взаимодействие соединения общей структуры 1 на стадии 1 общей Схемы 6, осуществляли с помощью методов, известных из литературы, (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups), например, с изоцианатом, получая соединение общей структуры 2. На стадии 2 выполняли сульфонилирование (J. Inoue et al., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 2167-2173), например, с сульфонилхлоридом, получая соединения формулы III.

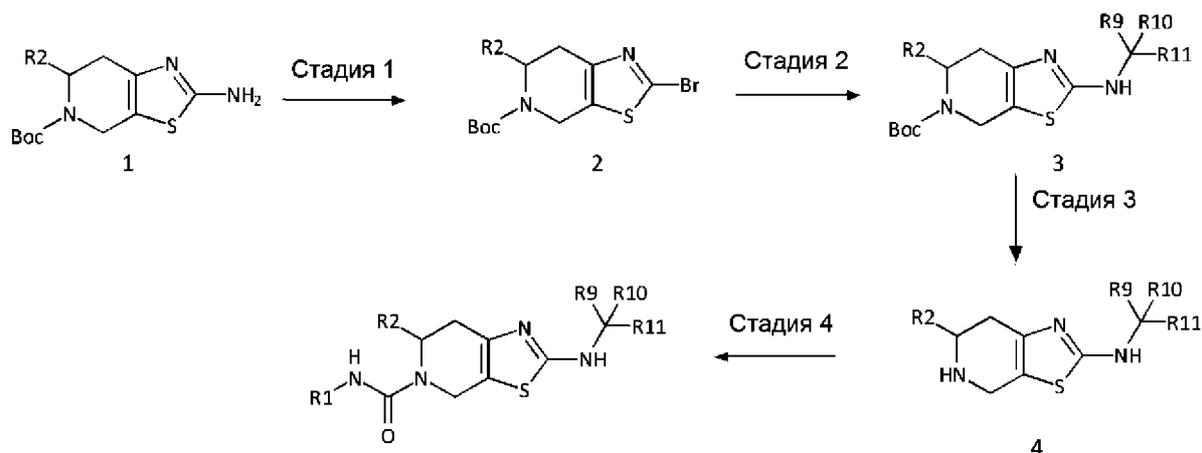
В другом варианте осуществления изобретения выполняли альтернативный синтез соединений формулы IV в соответствии с общей Схемой 7.



Общая схема 7: Синтез соединений формулы IV

Соединение 1, показанное на общей Схеме 7, превращали в бромид 2 реакцией Сандмейера (X. Cao et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706). На стадии 2 удаляли защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Boc, например, с использованием TFA, получая амин общей структуры 3. На стадии 3 с помощью методов, известных из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups) выполняли реакцию взаимодействия, например, с фенилизотиоцианатом, получая соединение общей структуры 4. На стадии 4, с помощью методов, известных из литературы (WO 2014/113191) соединение общей структуры 4 аминировали, получая соединения формулы IV.

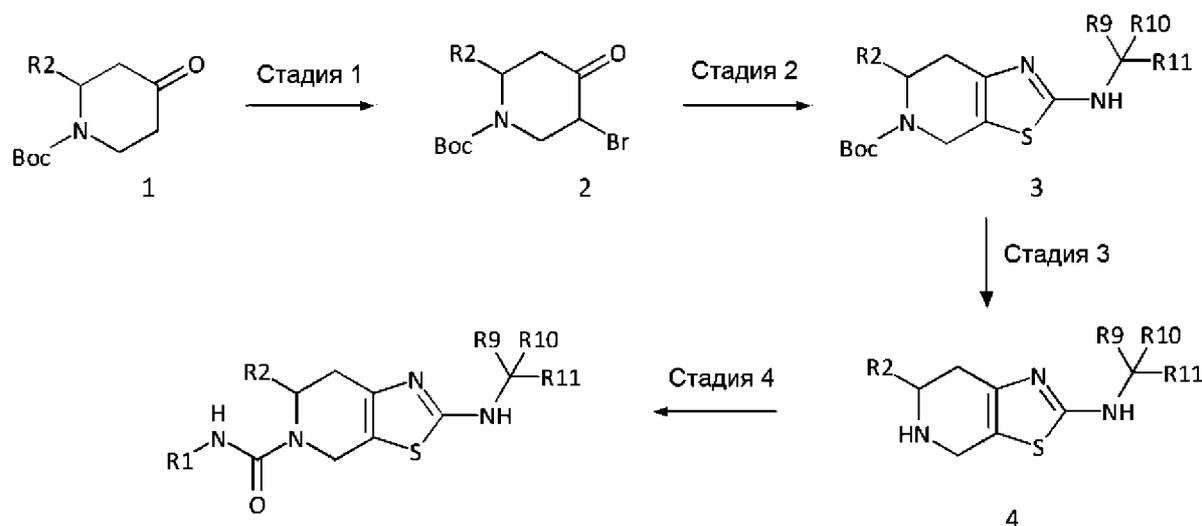
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения синтез соединений формулы IV выполняли в соответствии с общей Схемой 8.



Общая схема 8: Синтез соединений формулы IV

Соединение 1, показанное на общей Схеме 7, превращали в бромид общей структуры 2 реакцией Сандмейера (X. Cao et al., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 3687-3706). На стадии 4 общей Схемы 8 соединение общей структуры 2 аминировали с помощью методов, известных из литературы (WO 2014/113191), получая соединение общей структуры 3. На стадии 3 удаляли защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Boc, например, с использованием HCl, получая амин общей структуры 3. На стадии 4 с помощью методов, известных из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups*) выполняли реакцию взаимодействия, например, с фенилизотиоцианатом, получая соединения формулы IV.

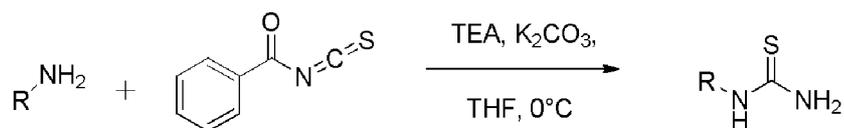
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения синтез соединений формулы IV выполняли в соответствии с общей Схемой 9.



Общая схема 9: Синтез соединений формулы IV

Кетон 1, показанный на общей Схеме 9, бромировали, получая α -бром-кетон общей структуры 2 (Provins et al., ChemMedChem 2012, 7 (12) pp.2087-2092). На стадии 2 конденсацией с тиомочевинной получали соединение общей структуры 3. На стадии 3 удаляли защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Вос, например, с использованием HCl, получая амин общей структуры 4. На стадии 4 с помощью методов, известных из литературы (Pearson, A. J.; Roush, W. R.; Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups) выполняли реакцию взаимодействия, например, с фенилизотиоцианатом, получая соединение формулы IV.

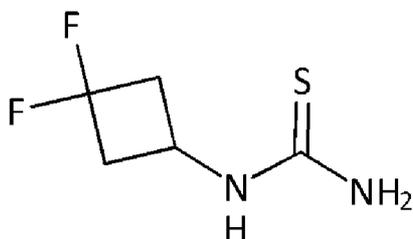
Общая процедура - синтез производных тиомочевины



К раствору соответствующего гидрохлорида амина (6,97 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере аргона в безводном THF (10 мл) при 0°C (ледяная баня) добавляли триэтиламин (7,66 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут с последующим добавлением бензоилизотиоцианата (7,66 ммоль, 1,1 экв.). После удаления ледяной бани реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток ресуспендировали в смеси воды (5 мл) и метанола (5 мл). К полученной суспензии добавляли карбонат калия (15,33 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении (совместное выпаривание с этилацетатом). Полученное твердое вещество ресуспендировали в смеси DCM/MeOH, 1:1 (150 мл), и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное производное тиомочевины, которое дополнительно очищали с помощью RP-HPLC.

Следующие производные тиомочевины получали, как описано выше.

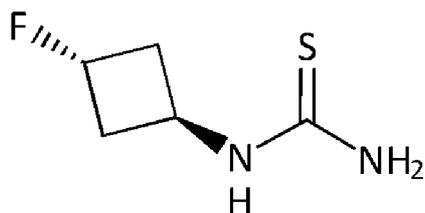
1-(3,3-дифторциклобутил)тиомочевина



Выход 725,0 мг (62,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,48 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,97 (м, 1H).

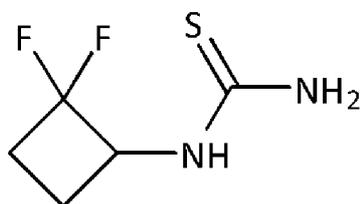
LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 167,0; найдено 167,2; Rt=0,72 мин.

1-((1r,3r)-3-фторциклобутил)тиомочевина

Выход 120,7 мг (16,8%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,28 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 5,16 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 8,03 (м, 1H).

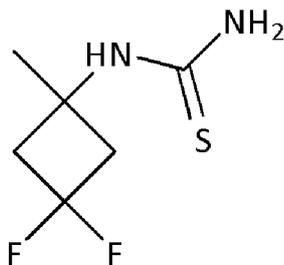
LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 149,0; найдено 149,0; Rt=0,49 мин.

1-(2,2-дифторциклобутил)тиомочевина

Выход 50,4 мг (41,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,56 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 5,18 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 8,02 (м, 1H).

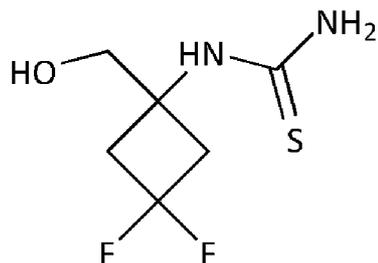
LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 167,0; найдено 166,9; Rt=0,71 мин.

1-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)тиомочевина

Выход 415,0 мг (72%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,59 (с, 3H), 2,63 (м, 2H), 2,90 (кв, 2H), 6,78 (м, 2H), 7,93 (с, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 181,0; найдено 181,2; Rt=0,87 мин.

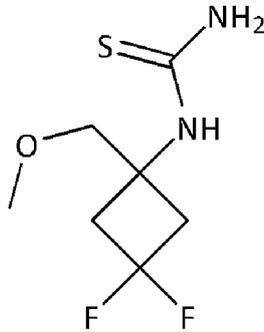
1-(3,3-дифтор-1-(гидроксиетил)циклобутил)тиомочевина

Выход 184,0 мг (36,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,75 (м, 4H), 3,68 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,91 (с, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 197,0; найдено 197,2; Rt=0,79 мин.

1-(3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил)тиомочевина

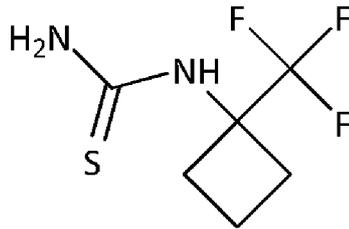


Выход 325,0 мг (38,7%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,78 (м, 4H), 3,34 (м, 3H), 3,75 (м, 2H), 6,90 (м, 2H), 7,95 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 211,0; найдено 211,0; Rt=0,90 мин.

1-(1-(трифторметил)циклобутил)тиомочевина

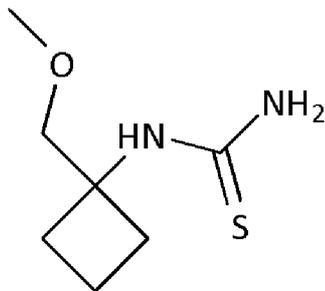


Выход 94,0 мг (83,2%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,89 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 8,19 (м, 3H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 199,0; найдено 199,0; Rt=0,69 мин.

1-(1-(метоксиметил)циклобутил)тиомочевина

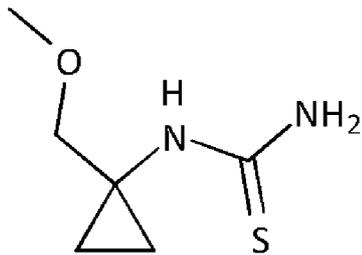


Выход 515,0 мг (44,8%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,79 (м, 2H), 2,16 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,77 (м, 2H), 6,59 (м, 2H), 7,55 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: вычислено 175,0; найдено 175,2; Rt=0,79 мин.

1-(1-(метоксиметил)циклопропил)тиомочевина

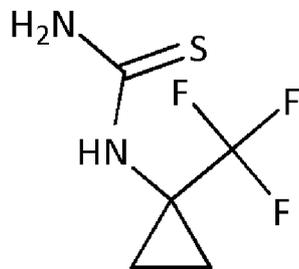


Выход 1,11 г (94,9%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 0,79 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,31 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,86 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: вычислено 161,1; найдено 161,1; Rt=0,62 мин.

1-(1-(трифторметил)циклопропил)тиомочевина

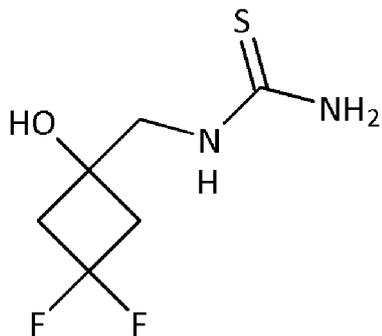


Выход 405,0 мг (35,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,11 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,39 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: вычислено 185,0; найдено 185,2; Rt=0,63 мин.

1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)тиомочевина

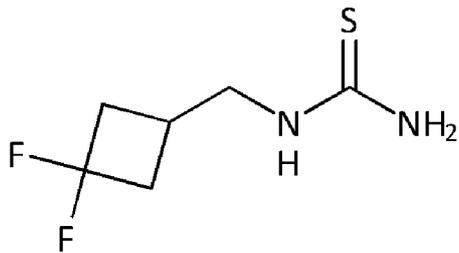


Выход 35,7%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,42 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,76 (м, 2H).

LCMS(ESI): $[M+H]^+$ m/z: вычислено 197,0; найдено 197,0; Rt=0,69 мин.

1-((3,3-дифторциклобутил)метил)тиомочевина

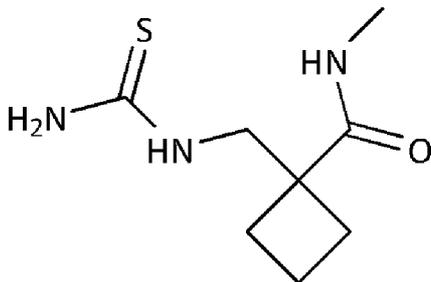


Выход 169,1 мг (24,7%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 2,29 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 5,80 (м, 2H), 6,26 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 181,0; найдено 181,0; $R_t=0,81$ мин.

N-метил-1-(тиоуредометил)циклобутанкарбоксамид

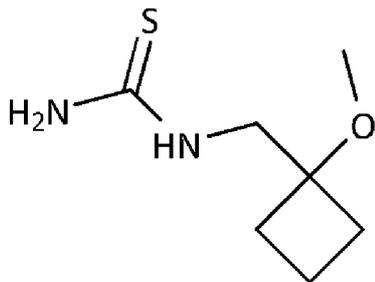


Выход 79,2 мг (17,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.д.) 1,70 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 3,75 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,67 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 202,1; найдено 202,2; $R_t=0,68$ мин.

1-((1-метоксициклобутил)метил)тиомочевина

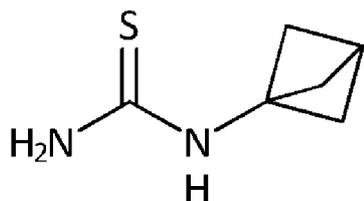


Выход 97,0 мг (64,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.д.) 1,56 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,66 (д, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,39 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 175,1; найдено 175,2; $R_t=0,87$ мин.

1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиомочевина

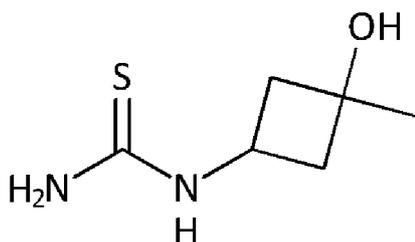


Выход 192,5 мг (40,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,05 (с, 6H), 2,38 (м, 1H), 6,76 (м, 2H), 8,25 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 143,0; найдено 143,0; Rt=0,77 мин.

1-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)тиомочевина

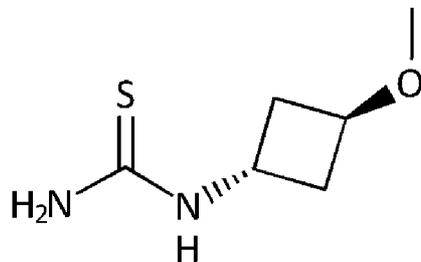


Выход 190,0 мг (32,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 1,89 (м, 4H), 2,27 (м, 3H), 4,04 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,80 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 161,0; найдено 161,1; Rt=0,49 мин.

1-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)тиомочевина

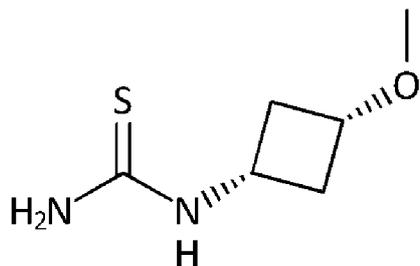


Выход 57,8 мг (49,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,18 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,89 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,92 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 161,0; найдено 161,2; Rt=0,62 мин.

1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)тиомочевина

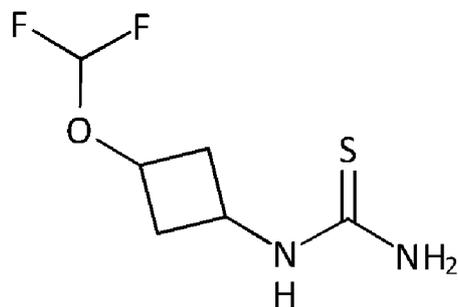


Выход 57,8 мг (49,8%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,58 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,90 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 161,0; найдено 161,0; Rt=0,68 мин.

1-(3-(дифторметокси)циклобутил)тиомочевина

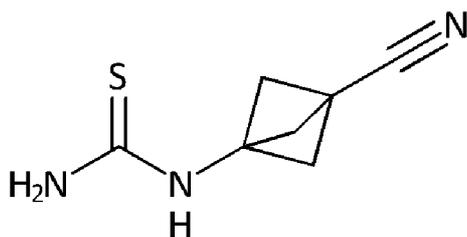


Выход 121,0 мг (14,4%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,06 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,68 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 6,61 (м, 1H), 7,96 (м, 2H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 197,0; найдено 197,0; Rt=0,81 мин.

1-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиомочевина

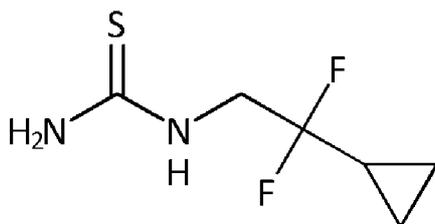


Выход 78,4 мг (11,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,56 (м, 6H), 7,20 (м, 2H), 8,46 (с, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 168,0; найдено 168,0; Rt=0,75 мин.

1-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)тиомочевина



Выход 110,0 мг (20,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 0,64 (м, 4H), 1,27 (м, 1H), 4,04 (м, 2H), 6,16 (м, 2H), 6,83 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: вычислено 181,0; найдено 181,0; Rt=0,90 мин.

Идентификация соединений - ЯМР

Спектры ЯМР для ряда соединений регистрировали с использованием спектрометра Bruker DPX 400, снабженного 5-мм обратной трехрезонансной головкой зонда, работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода. Дейтерированные растворители представляют собой хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl_3) или d6-DMSO (дейтерированный DMSO, d6-диметилсульфоксид). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) по отношению к тетраметилсилану (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Идентификация соединений - HPLC/MS

Спектры LC-MS для ряда соединений регистрировали с использованием следующих методов анализа.

Метод А

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ карбоната аммония в воде (pH 9)

Элюент В - 10 мМ карбоната аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод А2

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ карбоната аммония в воде (pH 9)

Элюент В - 10 мМ карбоната аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=4, 5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод В

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод В2

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 40 градусов Цельсия.

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=4, 5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод С

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 1 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=1,6 мин 98% А, t=3 мин 98% А

Метод D

Колонка - Phenomenex Gemini NX C18 (50×2,0 мм, 3,0 мкм)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде, pH=9,0

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод E

Колонка - Phenomenex Gemini NX C18 (50×2,0 мм, 3,0 мкм)

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 30% А, t=7 мин 98% А, t=10 минут 98% А

Метод F

Колонка - Waters XSelect HSS C18 (150×4,6 мм, 3,5 микрон)

Скорость потока - 1,0 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% TFA в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% TFA в воде

Линейный градиент t=0 мин 2% А, t=1 мин 2% А, t=15 мин 60% А, t=20 мин 60% А

Метод G

Колонка - картридж Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм Rapid Resolution (PN 821975-932)

Скорость потока - 3 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент t=0 мин 0% А, t=1,8 мин 100% А

Метод H

Колонка - Wat ERS Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 мкм)

Скорость потока - 0,6 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент $t=0$ мин 5% А, $t=2,0$ мин 98% А, $t=2,7$ мин 98% А

Метод J

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 мкм)

Скорость потока - 0,6 мл/мин

Элюент А - 100% ацетонитрил

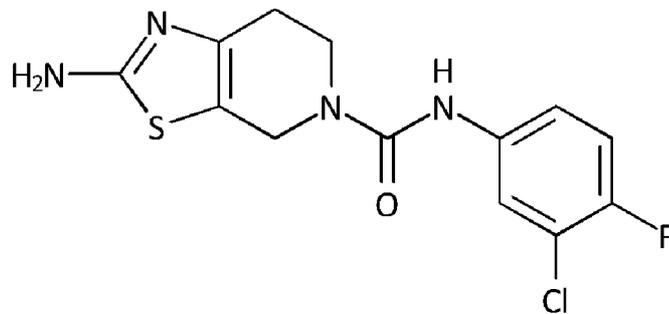
Элюент В - 10 мМ бикарбоната аммония в воде (рН 7,9).

Линейный градиент $t=0$ мин 5% А, $t=2,0$ мин 98% А, $t=2,7$ мин 98% А

Следующие примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых конкретных соединений по изобретению.

Пример 1

2-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

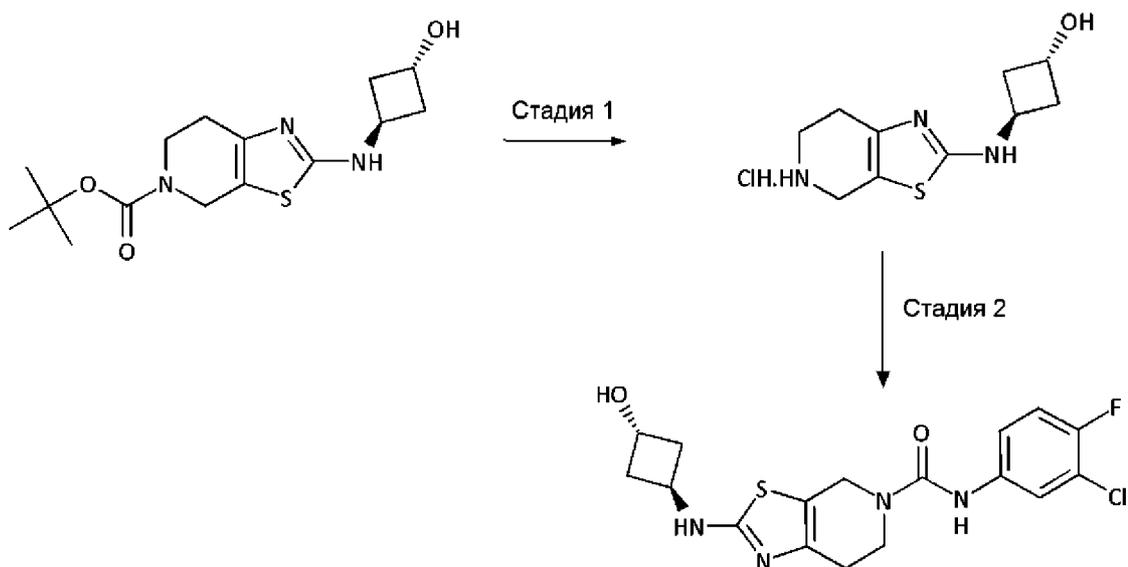


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 327/329 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=9,1, 4,4, 2,7$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 4,47-4,40 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 2,56-2,51 (м, 2H).

Пример 2

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-[[1r,3r]-3-гидроксициклобутил]амино}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



Стадия 1: К трет-бутил-2-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилату (1,77 г, 5,44 ммоль) добавляли 4М НСl в диоксане (15 мл, 60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали толуолом (дважды) и CH_2Cl_2 , получая 1,54 г белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

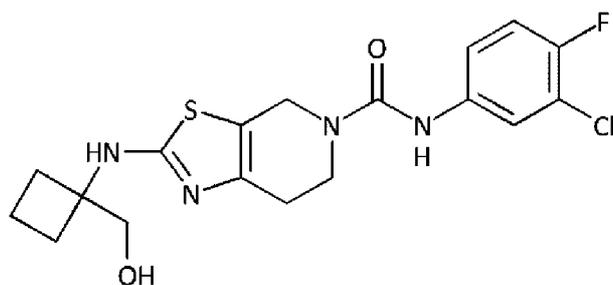
Стадия 2: К раствору гидрохлорида (1r,3r)-3-((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)циклобутан-1-ола (50 мг, 0,191 ммоль) и DIPEA (0,167 мл, 0,955 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,024 мл, 0,191 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем добавляли воду. Продукт экстрагировали EtOAc (2 x 4 мл), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая коричневое масло. Растирание с Et_2O привело к получению не совсем белого твердого вещества, которое очищали с помощью HPLC, получая N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{(1r,3r)-3-гидроксициклобутил}амино}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 16%).

Rt (Метод В) 2,37 мин, m/z 397/399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (с, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,42 (ддд, $J=9,1, 4,4, 2,6$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,45 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 4,28 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,00 (кв, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,55 (т, $J=3,8$ Гц, 2H), 2,14 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Пример 3

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{1-(гидроксиметил)циклобутил}амино}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

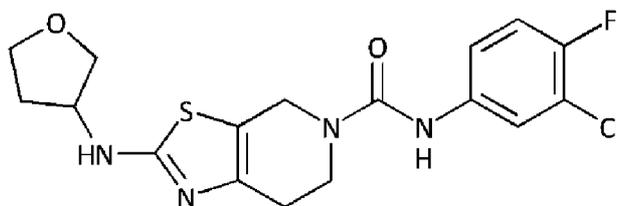


Rt (Метод А) 3,15 мин, m/z 411/413 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,96 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,46-4,41 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,62 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,55-2,51 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 4H), 1,89-1,75 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H).

Пример 4

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-[(оксолан-3-ил)амино]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

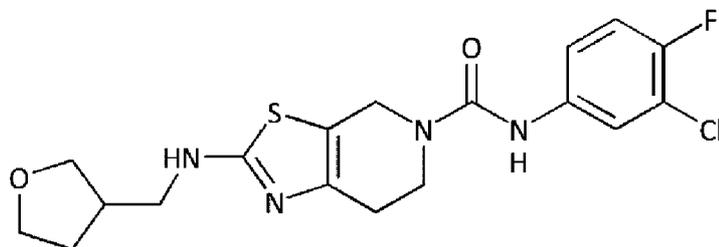


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 397/399 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 3H), 3,56 (дд, $J=9,0, 3,4$ Гц, 1H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,20-2,05 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H).

Пример 5

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-[[[(оксолан-3-ил)метил]амино]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

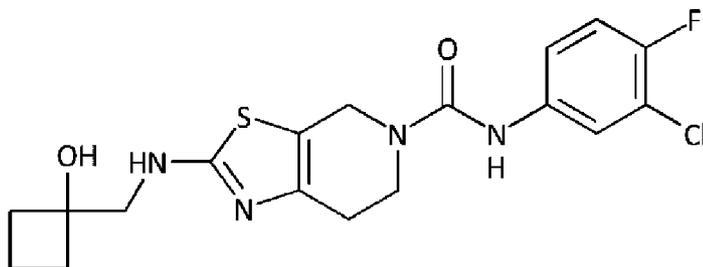


Rt (Метод А) 3,06 мин, m/z 411/413 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 4H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=8,6, 5,4$ Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,46-2,43 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H).

Пример 6

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{(1-гидроксициклобутил)метил}амино}}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

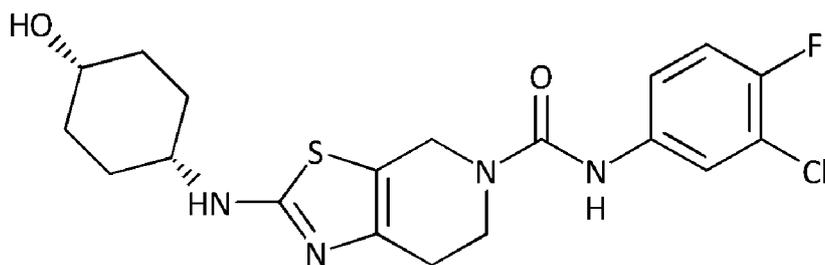


Rt (Метод В) 2,51 мин, m/z 411/413 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 7,75 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,29 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,43 (т, J=2,0 Гц, 2H), 3,72 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,56-2,51 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,52-1,39 (м, 1H).

Пример 7

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{(1s,4s)-4-гидроксициклогексил}амино}}-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

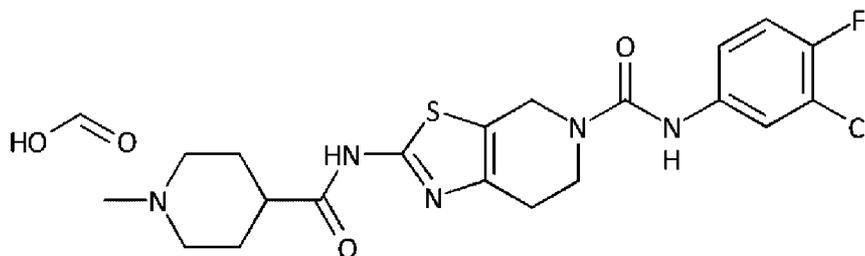


Rt (Метод В) 2,44 мин, m/z 425/427 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 7,75 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,42 (м, 3H), 3,78-3,43 (м, 4H), 2,53-2,51 (м, 2H), 1,81-1,33 (м, 8H).

Пример 8

Формиат N-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

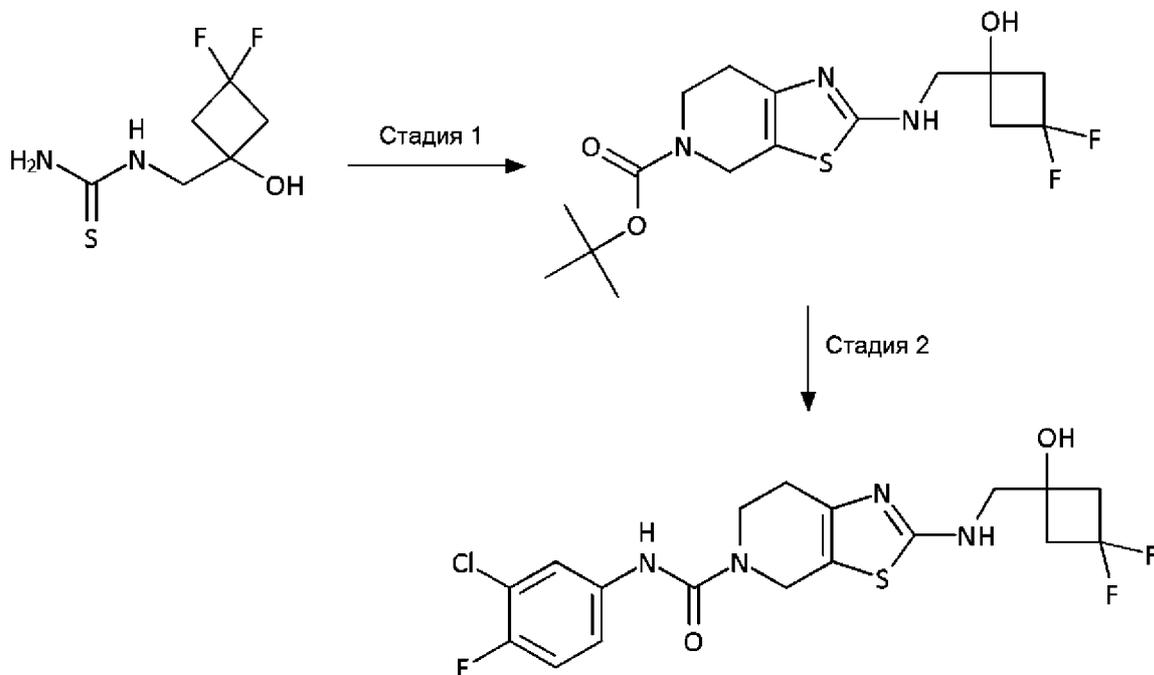


Rt (Метод В) 2,39 мин, m/z 452/454 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,61 (м, 2H), 3,78 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,70 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,90 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,63 (м, 2H).

Пример 9

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил}амино}}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



Стадия 1: К трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилату (0,071 г, 0,255 ммоль) и бикарбонату натрия (0,032 г, 0,382 ммоль) добавляли раствор 1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)тиомочевин (0,050 г, 0,255 ммоль) в этаноле (2 мл). Смесь перемешивали при 75°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой собирали для разделения фаз и концентрировали, получая трет-бутил-2-{{{(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил}амино}}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилат в виде белого твердого вещества (104 мг, выход ~100%).

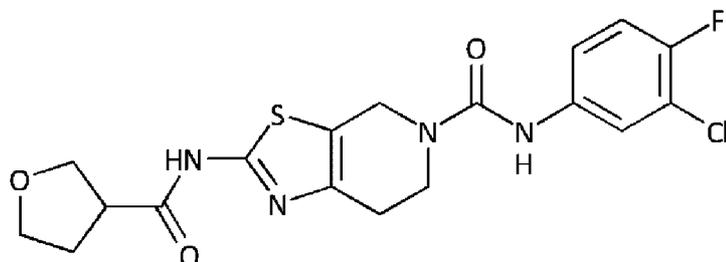
Стадия 2: Трет-бутил-2-(((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (0,104 г, 0,277 ммоль) растворяли в 4M HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль), и перемешивали в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали, и остаток растворяли в безводном N, N-диметилформамиде (1 мл). Добавляли триэтиламин (0,154 мл, 1,108 ммоль), а затем 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,035 мл, 0,277 ммоль). Смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC, получая N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-{{{(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил}амино}}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде грязно-белого твердого вещества (49 мг, выход 40%).

Rt (Метод H) 1,1 мин, m/z 446/448 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (с, 1H), 7,75 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=9,1, 4,3, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,48-4,40 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 2H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,58-2,47 (м, 4H).

Пример 10

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(оксолан-3-амидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

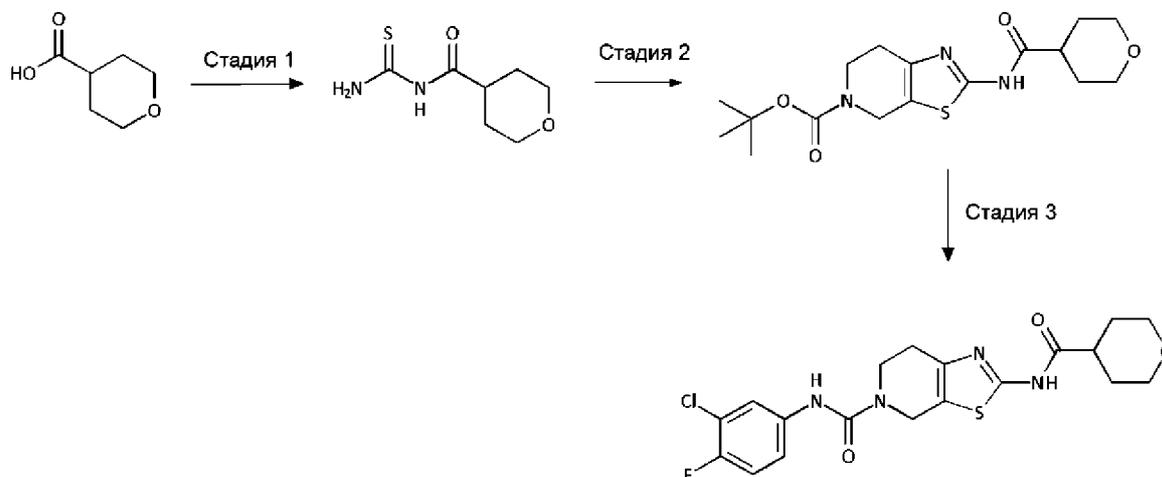


Rt (Метод А) 2,98 мин, m/z 425/427 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,14 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,75 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,58-7,36 (м, 1H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,91 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,87-3,59 (м, 5H), 3,29-3,15 (м, 1H), 2,78-2,60 (м, 2H), 2,23-1,96 (м, 2H).

Пример 11

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(оксан-4-амидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



Стадия 1: Смесь тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,768 ммоль) в тионилхлориде (2 мл, 27,4 ммоль) нагревали с обратным холодильником (75°C) в течение 2-х часов. Затем смесь концентрировали, и остаток повторно растворяли в толуоле (1 мл). Добавляли тиомочевину (292 мг, 3,84 ммоль), и смесь нагревали (110°C) в течение 2 часов. Смесь охлаждали и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Продукт экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая (оксан-4-карбонил)тиомочевину в виде желтого твердого вещества (88 мг, выход 28%).

Стадия 2: К смеси трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (191 мг, 0,685 ммоль) и (оксан-4-карбонил)тиомочевины (129 мг, 0,685 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (86 мг, 1,028 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали и концентрировали в вакууме. Добавляли CH_2Cl_2 , твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (30-100% EtOAc в гептане), получая трет-бутил-2-(оксан-4-амидо)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилат в виде желтой пены (103 мг, выход 41%).

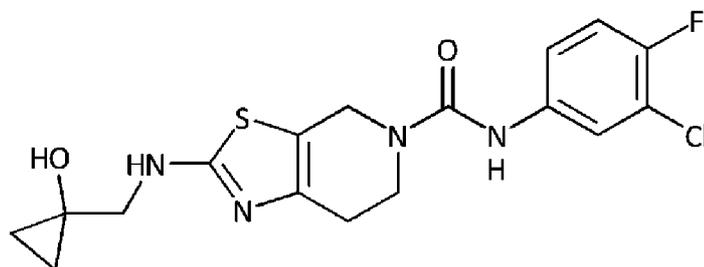
Стадия 3: Смесь трет-бутил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (103 мг, 0,280 ммоль) и 4М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2-х часов (S1). Смесь концентрировали в вакууме и упаривали с толуолом (дважды) и EtOAc. К остатку (гидрохлорид N-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4)карбоксамид, 88 мг, 0,290 ммоль) добавляли безводный N, N-диметилформамид (1 мл), 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатобензол (0,036 мл, 0,290 ммоль) и триэтиламин (0,202 мл, 1,448 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли несколько капель воды, и полученный раствор очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, получая N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(оксан-4-амидо)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (33 мг, выход 25%).

Rt (Метод В) 3,12 мин, m/z 439/441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,30 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,78 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,31-3,19 (м, 1H), 2,82-2,64 (м, 3H), 1,79-1,53 (м, 4H).

Пример 12

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-[[1-(1-гидроксициклопропил)метил]амино]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

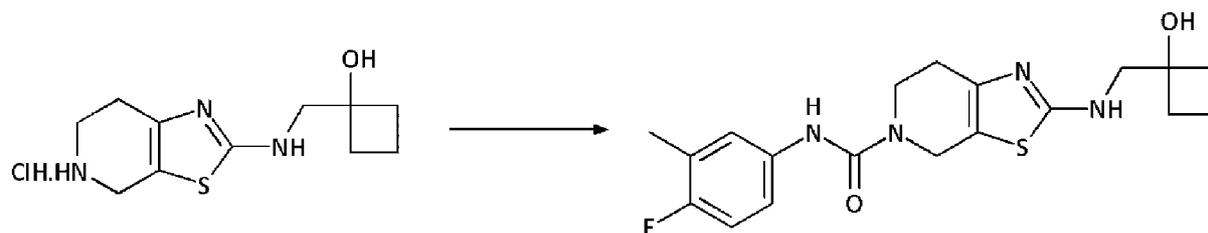


Rt (Метод В) 2,46 мин, m/z 397/399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=9,1, 4,3, 2,7$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,46-4,41 (м, 2H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 0,58-0,49 (м, 4H).

Пример 13

N-(4-фтор-3-метилфенил)-2-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]амино]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



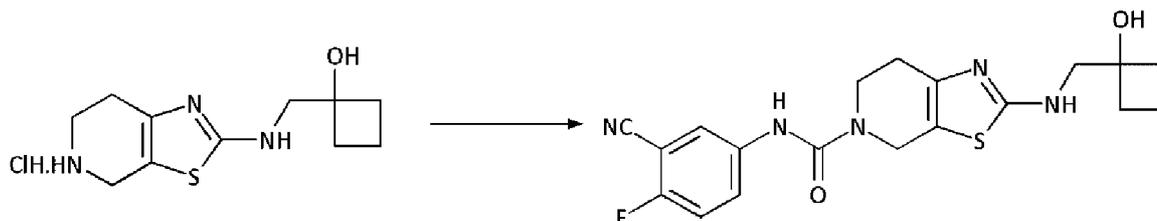
К раствору CDI (0,059 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли раствор 4-фтор-3-метил-анилина (0,045 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли раствор гидрохлорида 1-(((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)циклобутан-1-ола (0,100 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (2 мл), а затем триэтиламин (0,111 мл, 0,798 ммоль). Растворители удаляли в токе азота, и остаток очищали с помощью HPLC, получая N-(3-метил-4-фторфенил)-2-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]амино]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (59 мг, выход 42%).

Rt (Метод В) 2,42 мин, m/z 391 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 7,39 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,1, 2,8 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 6,99 (т, J=9,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,46-4,38 (м, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,21-2,14 (м, 3H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 1H).

Пример 14

N-(3-циано-4-фторфенил)-2-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]амино]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



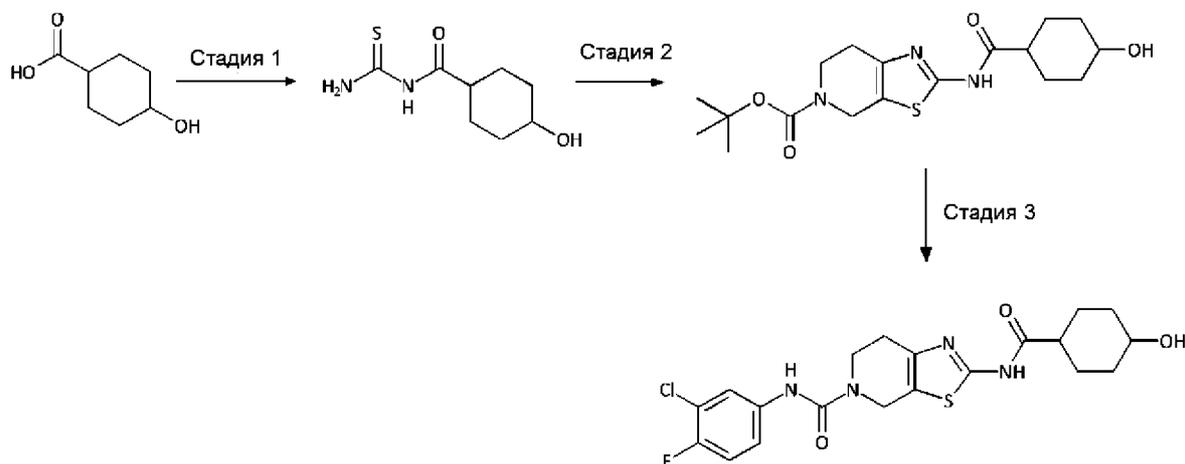
К раствору CDI (0,059 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли раствор 5-амино-2-фторбензонитрила (0,049 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Эти смеси перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли раствор гидрохлорида 1-(((4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)циклобутан-1-ола (0,100 г, 0,363 ммоль) в дихлорметане (2 мл), а затем триэтиламин (0,111 мл, 0,798 ммоль). Растворители удаляли в токе азота, и остаток очищали с помощью HPLC, получая N-(3-циано-4-фторфенил)-2-[[1-(1-гидроксициклобутил)метил]амино]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (50 мг, выход 34%).

Rt (Метод В) 2,37 мин, m/z 402 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 7,95 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 5,27 (с, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 3,77-3,71 (м, 2H), 3,34-3,32 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,05-1,86 (м, 4H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 1H).

Пример 15

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(4-гидроксициклогексанамидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



Стадия 1: К раствору 4-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (1 г, 6,94 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли CDI (1,125 г, 6,094 ммоль), а затем тиомочевину (1,056 г, 13,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем в течение 3 часов при 50°C и затем при 80°C в течение ночи. Добавляли раствор NaHCO₃ и EtOAc (50 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая влажное твердое вещество желтого цвета. Добавляли CH₂Cl₂, и образовавшийся осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-10% MeOH в CH₂Cl₂), получая (4-гидроксициклогексанкарбонил)тиомочевину в виде белого твердого вещества (74 мг, выход 5%).

Стадия 2: Смесь трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоновой кислоты (120 мг, 0,430 ммоль), (4-гидроксициклогексанкарбонил)тиомочевину (87 мг, 0,430 ммоль) и бикарбоната натрия (54,2 мг, 0,645 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали, а затем концентрировали в вакууме. Добавляли CH₂Cl₂, и раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-10% MeOH в CH₂Cl₂), получая трет-бутил-2-(4-гидроксициклогексанамидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилат в виде бесцветной пены (85 мг, выход 46%).

Стадия 3: К трет-бутил-2-(4-гидроксициклогексан-1-карбоксамидо)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилату (85 мг, 0,198 ммоль) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

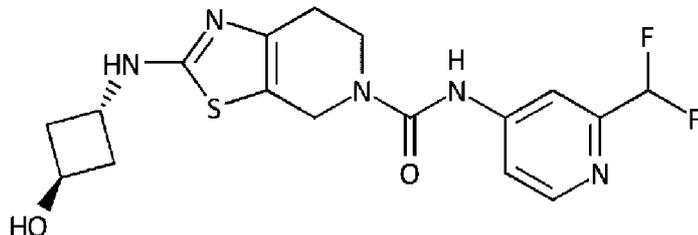
течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме и упаривали совместно с толуолом (дважды) и EtOAc. К полученному остатку (гидрохлорид 4-гидрокси-N-4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид(63 мг, 0,198 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-хлор-1-фтор-4-изоцианатбензол (0,025 мл, 0,198 ммоль) и TEA (0,04 мл, 0,297 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли NaHCO₃ и EtOAc (10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (3 x 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (10-100% EtOAc в гептане), получая N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(4-гидроксициклогексанамидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 11%).

Rt (Метод А) 2,94 мин, m/z 453/455 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,75 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,49-7,37 (м, 1H), 7,30 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,92-4,24 (м, 3H), 3,78 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,49-3,36 (м, 1H), 2,69 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,43-2,29 (м, 1H), 1,96-1,69 (м, 4H), 1,52-1,36 (м, 2H), 1,21-1,06 (м, 2H).

Пример 16

N-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]-2-[(1R,3r)-3-гидроксициклобутил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

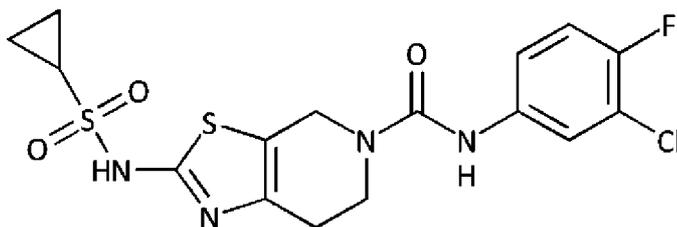


Rt (Метод А2) 2,62 минуты, m/z 396 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (т, J=55,2 Гц, 1H), 5,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 2H), 4,26 (р, J=6,0 Гц, 1H), 4,00 (h, J=6,1 Гц, 1H), 3,75 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,57 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,14 (т, J=6,1 Гц, 4H).

Пример 17

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-циклопропансульфонамидо-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

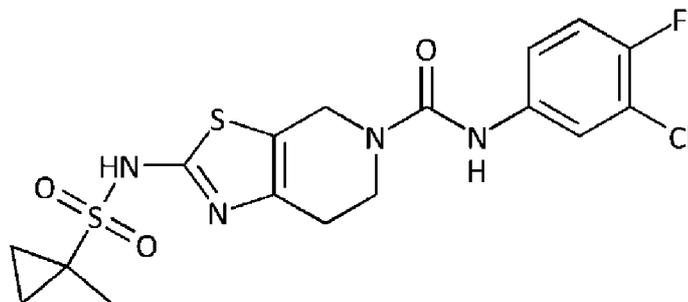


Rt (Метод Н) 1,37 мин, m/z 431/433 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,31 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,46-4,34 (м, 2H), 3,75 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,61-2,52 (м, 3H), 0,94-0,82 (м, 4H).

Пример 18

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(1-метилциклопропансульфонамидо)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

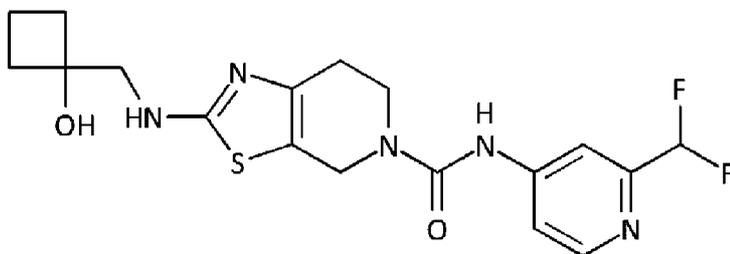


Rt (Метод Н) 1,44 минуты, m/z 445/447 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,77-12,15 (м, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,31 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,42-4,36 (м, 2H), 3,74 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,56-2,52 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,19-1,11 (м, 2H), 0,77-0,71 (м, 2H).

Пример 19

N-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]-2-[(1-гидроксициклобутил)метил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

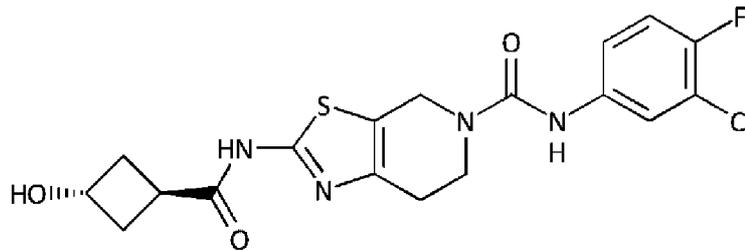


Rt (Метод А2) 2,88 мин, m/z 410 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,85 (т, J=55,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 3,75 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,04-1,85 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,50-1,40 (м, 1H).

Пример 20

N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-[(1r,3r)-3-гидроксициклобутанамидо]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид

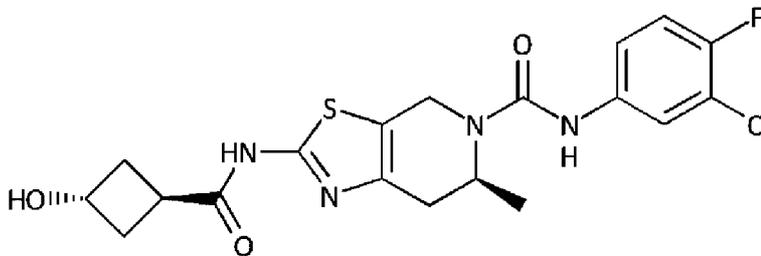


Rt (Метод H) 1,32 мин, m/z 425/427 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,74 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,64-4,58 (м, 2H), 4,27 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,18-3,08 (м, 1H), 2,68 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H).

Пример 21

(6S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2-[(1r,3r)-3-гидроксициклобутанамидо]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксамид



Rt (Метод H) 1,37 мин, m/z 439/441 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,29 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,16 (д, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,81 (п, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,12 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Выбранные соединения по изобретению были проанализированы в анализах сборки капсида и репликации HBV, как описано ниже, и репрезентативная группа этих активных соединений показана в Таблице 1.

Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на эффекторную активность сборки проводили на основе анализа тушения флуоресценции, опубликованного Zlotnick et al. (2007). С-концевой усеченный коровый белок, содержащий 149 аминокислот N-концевого домена сборки, слитый с уникальным остатком цистеина в положении 150, экспрессировали в *E.coli* с использованием системы экспрессии pET (Merck Chemicals, Дармштадт). Очистку димерного корового белка проводили с использованием последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. Вкратце, осадок клеток из 1 л культуры BL21 (DE3) Rosetta2, экспрессирующей кодирующую последовательность корового белка, клонированного NdeI/XhoI в экспрессионную плазмиду pET21b, обрабатывали в течение 1 часа на льду нативным буфером для лизиса (Qproteome Bacterial Protein Prep Kit; Qiagen,

Хильден). После стадии центрифугирования супернатант осаждали в течение 2 часов при перемешивании на льду с 0,23 г/мл твердого сульфата аммония. После стадии центрифугирования полученный осадок растворяли в буфере А (100 мМ Трис, рН 7,5; 100 мМ NaCl; 2 мМ DTT), а затем загружали на колонку CaptoCore 700, уравновешенную буфером А (GE HealthCare, Франкфурт). Поток через колонку, содержащий собранный капсид HBV, подвергали диализу против буфера N (50 мМ NaHCO₃, рН 9,6; 5 мМ DTT) перед добавлением мочевины до конечной концентрации 3М для диссоциации капсида на коровые димеры в течение 1,5 часа на льду. Затем раствор белка загружали в колонку с 1 л Sephacryl S300. После элюирования буфером N, фракции, содержащие коровые димеры, идентифицировали с помощью SDS-PAGE, а затем объединяли и диализовали против 50 мМ HEPES рН 7,5; 5 мМ DTT. Для улучшения способности к сборке очищенных коровых димеров, был проведен второй раунд сборки и разборки, начиная с добавления 5М NaCl и включая стадии эксклюзионной хроматографии, описанные выше. После последней стадии хроматографии, фракции, содержащие коровые димеры, объединяли и хранили в виде аликвот при -80°C в концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл.

Непосредственно перед мечением коровый белок восстанавливали путем добавления свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 мМ. После 40 минут инкубации на ледяном буфере DTT удаляли с использованием колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Франкфурт) и 50 мМ HEPES, рН 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл корового белка инкубировали при 4°C и в темноте в течение ночи с малеимидом BODIPY-FL (Invitrogen, Карлсруэ) в конечной концентрации 1 мМ. После мечения свободный краситель удаляли дополнительной стадией обессоливания с использованием колонки Sephadex G-25. Меченые коровые димеры хранили в аликвотах при 4°C. В димерном состоянии сигнал флуоресценции меченого корового белка является достаточно высоким, и он гасится во время сборки коровых димеров в высокомолекулярные структуры капсида. Скрининговый анализ проводили в черных 384-луночных микротитрационных планшетах в общем объеме для анализа 10 мкл, с использованием 50 мМ HEPES рН 7,5 и 1,0-2,0 мкМ меченого корового белка. Каждое соединение для скрининга добавляли в 8 различных концентрациях, используя серийное разведение с шагом 0,5 log, начиная с конечной концентрации 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае концентрация DMSO во всем планшете для микротитрования составляла 0,5%. Реакцию сборки запускали инъекцией NaCl до конечной концентрации 300 мкМ, которая индуцирует процесс сборки приблизительно до 25% от максимального погашенного сигнала. Через 6 минут после начала реакции сигнал флуоресценции измеряли с использованием планшетного ридера Clariostar (BMG Labtech, Ортенберг) при длине волны возбуждения 477 нм и эмиссии 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали буфер HEPES, содержащий 2,5М и 0М NaCl. Эксперименты проводили трижды в трех повторностях. Значения EC₅₀ рассчитывали методом нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, Ла-Джолла, США).

Определение ДНК HBV в супернатантах клеток HepAD38

Активность в отношении HBV анализировали в стабильной трансфицированной клеточной линии HepAD38, которая, как описано, секретирует высокие уровни частиц вириона HBV (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки HepAD38 культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95% в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную по Дульбекко среду Игла/питательную смесь F-12 (Gibco, Карлсруэ), с 10% фетальной телячьей сывороткой (PAN Biotech Айденбах) с добавлением 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Карлсруэ), 2 мМ L-глутамин (PAN Biotech, Айденбах), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Дармштадт) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю при соотношении 1:5, и обычно пассировали не более десяти раз. Для анализа 60000 клеток высевали в поддерживающую среду без тетрациклина в каждую лунку 96-луночного планшета и обрабатывали серийными полулогарифмическими разведениями тестируемого соединения. Чтобы свести к минимуму краевые эффекты, внешние 36 лунок планшета не использовали, а заполняли аналитической средой. На каждом планшете для анализа были выделены шесть лунок для вирусного контроля (необработанные клетки HepAD38) и шесть лунок для клеточного контроля (клетки HepAD38, обработанные 0,3 мкг/мл тетрациклина), соответственно. Кроме того, в каждом эксперименте готовили один набор планшетов с контрольными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо соединений для скрининга. В целом эксперименты проводили трижды в трех повторностях. На 6 день ДНК HBV из 100 мкл отфильтрованного супернатанта клеточной культуры (фильтровальная пластина AcroPrep Advance 96, 0,45 мкм мембрана Supor, PALL GmbH, Драйайх) автоматически очищали на приборе MagNa Pure LC, с использованием набора MagNa Pure 96 DNA и набора Viral NA Small Volume Kit. (Roche Diagnostics, Маннхейм) в соответствии с инструкциями производителя. Значения EC₅₀ рассчитывали на основе относительного числа копий ДНК HBV. Вкратце, 5 мкл из 100 мкл элюата, содержащего ДНК HBV, подвергали ПЦР с использованием набора PCR LC480 Probes Master Kit (Roche), вместе с 1 мкМ антисмыслового праймера tgcagaggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкМ смыслового праймера gacgtcctttgtgtcgtccc, 0,3 мкМ гибридизационных зондов HybProbe acggggcgcacctctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-PH (TIBMolBiol, Берлин) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР выполняли в системе реального времени на установке Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Маннхейм), используя следующий протокол: предварительная инкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов x (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C), охлаждение в течение 10 сек при 40°C. Вирусную нагрузку оценивали по известным стандартам с использованием плазмидной ДНК HBV pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программного обеспечения LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Маннхейм). Значения EC₅₀ рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., Ла-Джолла, США).

Анализ жизнеспособности клеток

Используя метод анализа жизнеспособности AlamarBlue, цитотоксичность оценивали в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома HBV. Условия анализа и содержание планшетов были аналогичны анализу в отношении активности против HBV, однако использовались другие контроли. На каждом планшете для анализа шесть лунок, содержащих необработанные клетки HepAD38, использовали в качестве контроля 100% жизнеспособности, а шесть лунок, заполненных только аналитической средой, использовали в качестве контроля 0% жизнеспособности. Кроме того, серию геометрических концентраций циклогексимида, начиная с конечной аналитической концентрации 60 мкМ, использовали в качестве положительного контроля в каждом эксперименте. После шести дней инкубации в каждую лунку планшета для анализа добавляли реагент для определения жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Драйайх) в разведении 1/11. После инкубации в течение 30-45 минут при 37°C сигнал флуоресценции, который пропорционален количеству живых клеток, считывали с помощью планшет-ридера Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения 550 нм и фильтром эмиссии 595 нм, соответственно. Данные были нормализованы в процентах от необработанного контроля (жизнеспособность 100%) и среды для анализа (жизнеспособность 0%), и значения CC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Ла-Джолла, США). Средние значения EC_{50} и CC_{50} использовали для расчета индекса селективности ($SI=CC_{50}/EC_{50}$) для каждого тестируемого соединения.

Таблица 1: Биохимическая и противовирусная активность

В Таблице 1 обозначение «+++» соответствует величине $EC_{50} < 1$ мкМ; обозначение «++» соответствует величине EC_{50} в интервале от 1 мкМ до 10 мкМ; обозначение «+» соответствует величине $EC_{50} < 100$ мкМ (по анализу клеточной активности)

В Таблице 1 обозначение «А» соответствует величине $IC_{50} < 5$ мкМ; обозначение «В» соответствует величине IC_{50} в интервале от 5 мкМ до 10 мкМ; обозначение «С» соответствует величине $IC_{50} < 100$ мкМ (по анализу активности сборки).

Пример	CC_{50} (мкМ)	Клеточная активность	Активность сборки
Пример 1	> 10	+++	А
Пример 2	> 10	+++	А
Пример 3	> 10	+++	А
Пример 4	> 10	+++	А
Пример 5	> 10	+++	А
Пример 6	> 10	+++	А

Пример 7	> 10	+++	A
Пример 8	> 10	+++	A
Пример 9	> 10	+++	A
Пример 10	> 10	+++	A
Пример 11	> 10	+++	A
Пример 12	> 10	+++	A
Пример 13	> 10	+++	A
Пример 14	> 10	+++	A
Пример 15	> 10	+++	A
Пример 16	> 10	++	C
Пример 17	> 10	++	C
Пример 18	> 10	++	C
Пример 19	> 10	++	C
Пример 20	> 10	+++	A
Пример 21	> 10	+++	A

Модели эффективности *in vivo*

Исследования HBV и доклинические испытания противовирусных агентов ограничены узким видовым и тканевым тропизмом вируса, малочисленностью доступных моделей инфекции и ограничениями, налагаемыми использованием животных, в частности, шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к инфекции HBV. Альтернативные модели животных основаны на использовании гепаднавирусов, схожих с HBV, и различные противовирусные соединения были протестированы на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток (DHBV), или на тупайях, инфицированных HBV шерстистой обезьяны (WM-HBV) (см. обзор в Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). Однако использование суррогатных вирусов имеет ряд ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленными родственными вирусами DHBV и HBV составляет всего приблизительно 40%, и именно поэтому модификаторы сборки корового белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DHBV и WHV, но они эффективно подавляли HBV (Campagna et al., 2013, J Virol. 87, 6931-6942). Мыши не являются перmissive в отношении HBV, поэтому основные усилия были

сосредоточены на разработке мышинных моделей репликации HBV и инфекции, таких как создание мышей, трансгенных к HBV человека (мыши HBV tg), метода гидродинамической инъекции (HDI) геномов HBV мышам или на создание мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой, и метода внутривенной инъекции вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы HBV (Ad-HBV) или аденоассоциированный вирус (AAV-HBV), иммунокомпетентным мышам (см. обзор в Dandri et al. al., 2017, *Best Practices Clin Gastroenterol* 31, 273-279). Используя мышей, трансгенных по полному геному HBV, можно продемонстрировать способность гепатоцитов мышей продуцировать инфекционные вирионы HBV (Guidotti et al., 1995, *J. Virol.*, 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши обладают иммунологической толерантностью к вирусным белкам, и у мышей, продуцирующих HBV, повреждений печени не наблюдалось, эти исследования продемонстрировали, что HBV как таковой не является цитопатическим вирусом. Трансгенных мышей HBV использовали для тестирования эффективности нескольких агентов против HBV, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки основного белка (Weber et al., 2002, *Antiviral Research* 54, 69-78; Julander et al., 2003, *Antivir. Res.*, 59: 155-161), и тем самым было доказано, что трансгенные мыши HBV хорошо подходят для многих типов доклинических антивирусных испытаний *in vivo*.

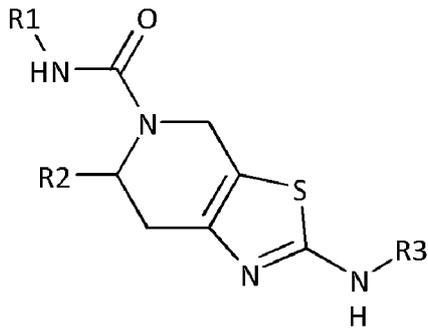
Как описано в Paulsen et al., 2015, *PLoSone*, 10: e0144383, HBV-трансгенные мыши (Tg [HBV1.3 fsX^{3'5'}]), несущие мутацию сдвига рамки считывания (GC) в положении 2916/2917, могут быть использованы для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки корового белка *in vivo*. Вкратце, перед экспериментами всех мышей, трансгенных по HBV, проверяли на наличие HBV-специфической ДНК в сыворотке с помощью количественной ПЦР (см. раздел «Определение ДНК HBV из супернатантов клеток HepAD38»). Каждая группа обработки состояла из пяти самцов и пяти самок возрастом приблизительно 10 недель с титром 10^7 - 10^8 вирионов на мл сыворотки. Соединения готовили в виде суспензии в подходящем носителе, таком как 2% DMSO/98% тилоза (0,5% метилцеллюлоза/99,5% PBS) или 50% PEG400, и вводили животным перорально от одного до трех раз/день в течение 10-дневного периода. Носитель служил отрицательным контролем, а 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе использовали в качестве положительного контроля. Кровь получали ретробульбарным забором крови с использованием Isoflurane Vaporizer. Для сбора конечной пункции сердца через шесть часов после последней обработки крови или органов, мышей анестезировали изофлураном и затем умерщвляли воздействием CO₂. Образцы крови ретробульбарной (100-150 мкл) и пункционной (400-500 мкл) крови собирали в Microvette 300 LH или Microvette 500 LH, соответственно, с последующим разделением плазмы центрифугированием (10 мин, 2000 g, 4°C). Ткань печени быстро замораживали в жидком N₂. Все образцы хранили при -80°C до их использования. Вирусную ДНК экстрагировали из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали 50 мкл буфера AE (плазма) с использованием набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit

(Qiagen, Хильден) или 320 мкл буфера АЕ (ткань печени) с использованием набора DNeasy Tissue Kit. (Qiagen, Хильден) в соответствии с инструкциями производителя. Для определения количества копий HBV элюированную вирусную ДНК подвергали количественной ПЦР с использованием набора LightCycler 480 Probes Master PCR (Roche, Маннхейм) в соответствии с инструкциями производителя. Используемые HBV-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CCG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и меченный FAM зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец для реакции ПЦР общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл элюата ДНК и 15 мкл мастер-смеси (включающей 0,3 мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ меченного FAM зонда). Количественную ПЦР проводили на установке Roche LightCycler 1480 по следующему протоколу: предварительная инкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C) x 45 циклов, охлаждение 10 сек при 40°C. Калибровочные кривые были построены, как описано выше. Все образцы тестировали в двух повторах. Предел обнаружения анализа составляет ~50 копий ДНК HBV (с использованием стандартов в диапазоне от 250 до $2,5 \times 10^7$ копий). Результаты выражали в виде количества копий ДНК HBV/10 мкл плазмы или копий ДНК HBV/100 нг общей ДНК печени (с нормализацией по отрицательному контролю).

В многочисленных исследованиях было показано, что не только трансгенные мыши являются подходящей моделью для доказательства противовирусной активности новых химических соединений *in vivo*. Использование гидродинамической инъекции геномов HBV мышам, а также использование иммунодефицитных мышей, химерных в отношении печени человека, инфицированных химерными мышам с HBV-положительной сывороткой пациентов, также часто используют для профилирования лекарств, направленных на HBV (Li et al., 2016, *Hepat. Mon.* 16: e34420; Qiu et al., 2016, *J. Med. Chem.* 59: 7651-7666; Lutgehetmann et al., 2011, *Gastroenterology*, 140: 2074-2083). Кроме того, хроническая инфекция HBV также была успешно установлена у иммунокомпетентных мышей путем инокуляции низких доз аденовируса (Huang et al., 2012, *Gastroenterology* 142: 1447-1450) или векторов аденоассоциированного вируса (AAV), содержащих геном HBV (Dion et al., 2013, *J. Virol.* 87: 5554-5563). Эти модели также можно использовать для демонстрации противовирусной активности *in vivo* новых агентов против HBV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R3 выбран из группы, включающей H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксиалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R4, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13) и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, карбоксы, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила,

- R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксы, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбоксы, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного

карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием С3-С7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

2. Соединение формулы I по п.1 для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, в котором SO₂-арил представляет собой SO₂-С6-арил, и/или SO₂-гетероарил представляет собой SO₂-С1-С9-гетероарил, и/или гетероарил представляет собой С1-С9-гетероарил, и где каждый гетероарил, SO₂-гетероарил, SO₂-гетероциклоалкил и гетероциклоалкил содержит в кольцевой системе от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

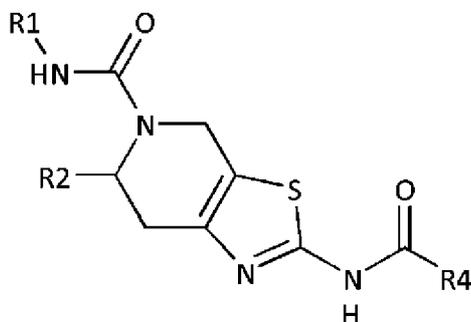
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

3. Соединение формулы I для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта по любому из пп. 1 или 2,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат,

где пролекарство выбрано из группы, включающей сложные эфиры, карбонаты, ацетилоксипроизводные, аминокислотные производные и фосфорамидатные производные.

4. Соединение формулы I для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта по любому из пп. 1-3, представляющее собой соединение формулы II



II

в котором

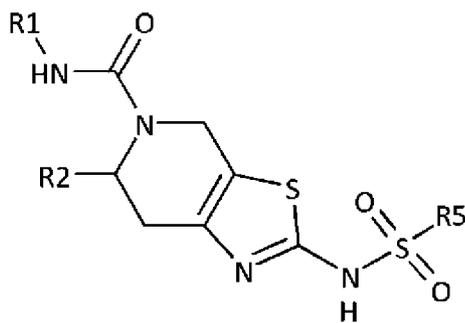
- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R4 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C2-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

5. Соединение формулы I для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта по любому из пп. 1-3, представляющее собой соединение формулы III



III

в котором

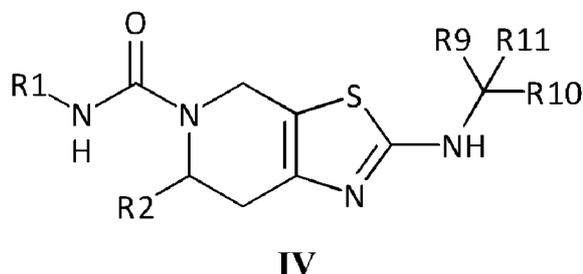
- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R5 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

6. Соединение формулы I для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта по любому из пп. 1-3, представляющее собой соединение формулы IV



в котором

- R1 представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенные одной, двумя или тремя группами галогена, C1-C4-алкила, C3-C6-циклоалкила, C1-C4-галогеналкила или C≡N,

- R2 представляет собой H или метил,

- R9, R10 и R11 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C1-C5-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-C3-карбоксиалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R9 и R10 необязательно соединены с образованием C3-C7 циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или атомы кислорода,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV в виде субъекта.

8. Способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата или гидрата.

По доверенности