

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041561**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.07

(21) Номер заявки
202090620

(22) Дата подачи заявки
2018.10.04

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

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

(31) **17195047.0**

(32) **2017.10.05**

(33) **EP**

(43) **2020.07.10**

(86) **PCT/EP2018/077022**

(87) **WO 2019/068817 2019.04.11**

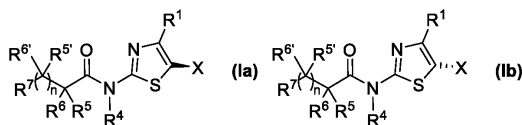
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИННОВЕЙТИВ МОЛЕКЮЛЗ ГМБХ
(DE)

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

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

(56) **WO-A1-2017174640**
WO-A1-0147904
WO-A1-2012061190
WO-A1-9924416

(57) Изобретение касается новых противовирусных соединений с определенной стереоконфигурацией, в особенности определенных новых энантиомеров формулы (Ia) или (Ib), способа их получения и их применения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве противовирусных лекарственных средств.

**B1****041561****041561****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

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

Введение

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

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

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

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

Предшествующий уровень техники

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

WO 97/24343 касается производных фенилтиазола, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO 99/42455 также касается производных фенилтиазола, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

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

WO 0147904 (A1) и соответствующий US 2004/0006076 касаются тиазолиламидов, обладающих противогерпесвирусными свойствами.

WO 2003/000259 касается местного применения тиазолиламидов.

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

WO 0220014 (A1) касается неконкурентных ингибиторов геликазы-праймазы.

WO 0212211 (A1) касается обратных производных тиазолиламида.

WO 0053591 (A1) касается производных тиазолилмочевины и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 03000260 (A1) касается тиазолиламидов и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 0196874 (A1) и EP 1319185 (A1) касаются способа идентификации соединений, обладающих противогерпесвирусным действием.

WO 2004015416 касается способов идентификации средств, обладающих противомикробным действием.

WO 03007946 касается вторичных производных 1,3-тиазол-5-ил-сульфонамида и их применения в качестве противовирусных средств.

WO 0076966 касается производных индолиниламида.

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

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

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

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

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

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

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

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

HRP 20140352 касается N-[5-аминосульфонил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид мезилат моногидрата.

WO 2006103011 и EP 1865921 касаются фармацевтического препарата N-[5-(аминосульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамида.

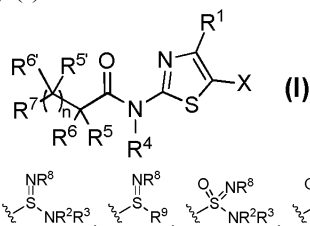
WO 2005075435 касается соединений, представляющих собой модуляторы АТФ-связывающего каскадного транспортера, которые применяют, среди прочего, в лечении кистозного фиброза и болезни Альцгеймера.

В WO 2018095576, WO 2018096170 и WO 2018096177 описаны фармацевтические препараты солей или свободных оснований прителавира для наружного применения и новые полиморфы прителавира (например, полугидрат свободного основания или малеатная соль).

WO 2018127207 касается других производных тиазол-5-сульфонамида.

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

В неопубликованной международной заявке PCT/EP 2017/058077 описаны новые противовирусные соединения, имеющие общую формулу (I)



где X может представлять собой NR^8 , NR^8R^9 , NR^8NR^9 , $\text{NR}^8\text{NR}^9\text{R}^9$, где заместители имеют указанные в этой заявке значения, однако в ней не раскрыты какие-либо определенные стереоизомеры или определенные стереоконфигурации каких-либо из раскрытых соединений.

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

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

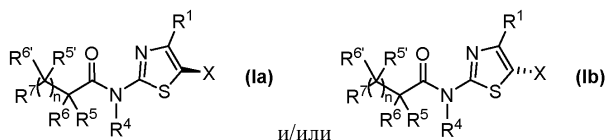
Еще более неожиданно, энантиомеры, характеризующиеся оптическим вращением против часовой стрелки, лево- или отрицательно-вращающие в поляриметре или при спектроскопии кругового дихроизма, элюирующиеся первыми с указанной хиральной ВЭЖХ колонки, имеют *in vitro* активность выше (по меньшей мере, с фактором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

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

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

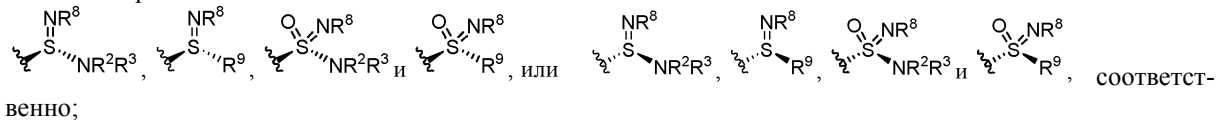
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение касается противовирусных соединений с определенной стереоконфигурацией, имеющих общую формулу



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

X выбран из



венно;

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

R² выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_xR¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

R³ выбран из H, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-галоген-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₃₋₆гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H;

или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, где указанный цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H;

R⁴ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆ацила, C₂₋₆алкенила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила;

R⁵ и R⁶ и R⁵ и R⁶ независимо выбраны из H, атома галогена, C₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₆алкила, N(C₁₋₆алкил)₂, C₀₋₆алкилен-C(=O)NH₂;

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

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

R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, O-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆гетероциклоалкила, O-C₃₋₆гетероциклоалкила, SO_y-C₁₋₆алкила, CO₂H, C(=O)O-C₁₋₆алкила, 6-10-членного арила, 5- или 10-членного гетероарила, O-(6-10-членного арила) и O-(5- или 10-членного гетероарила), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹², SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

R^8 выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀ алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_x-R¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀ алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

R^9 выбран из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного арила), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членного гетероарила), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_x-R¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

R^{11} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₀₋₆алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила и C₀₋₆алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, NH₂, NH(C₁₋₃алкил), N(C₁₋₃алкил)₂, C₃₋₆гетероциклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, SO₂-NHC₁₋₃алкила, SO₂-N(C₁₋₃алкил)₂ и SO₂-C₁₋₃алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксогруппы, CH₃, CHF₂ и CF₃;

R^{12} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила;

или R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода и необязательно содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S или N, где цикл не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H;

R^{13} независимо выбран из C₁₋₆алкила, C₀₋₆алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила и C₀₋₆алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, NH₂, NH(C₁₋₃алкил), N(C₁₋₃алкил)₂, C₃₋₆гетероциклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, SO₂-NHC₁₋₃алкила, SO₂-N(C₁₋₃алкил)₂ и SO₂-C₁₋₃алкила, где циклоалкил и гетероциклоалкил не замещены или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F, OH, оксогруппы, CH₃, CHF₂ и CF₃;

p выбран из 0 и 1;

x независимо выбран из 1 и 2;

y независимо выбран из 0, 1 и 2;

и где R^1 необязательно соединен с одним остатком, выбранным из R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} или R^{12} , образуя 5-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H.

В контексте настоящего изобретения термин "C₁₋₁₀алкил" означает насыщенную алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Предпочтительным является "C₁₋₆алкил", более предпочтительным является "C₁₋₄алкил", наиболее предпочтительным является "C₁₋₃алкил".

Термин "галоген-C₁₋₁₀алкил" или "галоген-C₁₋₆алкил", соответственно, означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи замещены на атомы галогена, как описано ниже. Предпочтительным примером является образование -CF₃-группы.

Термин "гидроксид-C₁₋₆алкил" означает, что один или больше атомов водорода в алкильной цепочке,

определение которой дано выше, заменены на гидроксильную группу (-OH). Примеры включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 1-гидрокси-2-метил-пропил и т.д. Предпочтительным примером является гидроксиметил (-CH₂OH).

Термин "C₂₋₁₀алкенил" означает алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры включают этенил, пропенил, деценил, 2-метилгексенил и (2E,4E)-гекса-2,4-диенил. Предпочтительным является "C₂₋₆алкенил".

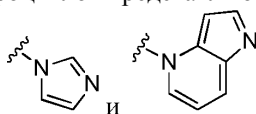
Термин "C₂₋₁₀алкинил" означает алкильную цепь, содержащую 1-10 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры включают этинил, пропинил и децинил. Предпочтительным является "C₂₋₆алкинил".

Термин "C₀₋₁₀алкилен" означает, что соответствующая группа является двухвалентной и соединяет присоединенный остаток с остальной частью молекулы. Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин "C₀алкилен" означает связь. Предпочтительным является "C₀₋₆алкилен".

C₃₋₁₀циклоалкильная группа или C₃₋₁₀карбоцикл означает насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би-, спиро- или полициклическую систему, содержащую 3-10 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[2.2.1]гептил, адамантил и пентацикло[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]октил. Предпочтительной является C₃₋₆циклоалкильная группа. Более предпочтительной является циклопропильная группа.

C₃₋₁₀гетероциклоалкильная группа означает насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную углеродную моно-, би-, спиро- или полициклическую систему, в которой 1, 2 или 3 атома углерода замещены на 1, 2 или 3 гетероатома, соответственно, где гетероатомы независимо выбраны из N, O, S, SO и SO₂. Примеры включают эпоксидил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 4-хинуклидинил, 1,4-дигидропиридинил и 3,6-дигидро-2H-тиопиранил. C₃₋₁₀гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через атом углерода или атом азота. Предпочтительной является C₃₋₆гетероциклоалкильная группа.

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



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

Термин "N-оксид" обозначает соединения, в которых атом азота в гетероароматической системе (предпочтительно пиридинил) окислен. Такие соединения можно получать известным способом посредством введения в реакцию соединения по настоящему изобретению (например, с пиридинильной группой) с H₂O₂ или надкислотой в инертном растворителе.

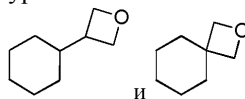
Атом галогена выбран из атома фтора, хлора, брома и иода, предпочтительны атом фтора и атом хлора.

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



C₃₋₁₀циклоалкильная или C₃₋₁₀гетероциклоалкильная группа может быть присоединена линейно или спироциклически, например, когда циклогексан замещен гетероциклоалкильной оксетановой группой,

возможно образование следующих структур:



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

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

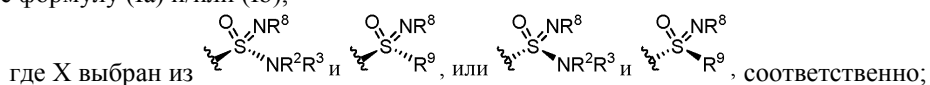
Соединения, применяемые или получаемые по настоящему изобретению могут иметь форму фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат одну или больше кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, можно применять в соответствии с настоящим изобретением, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочно-земельных металлов или солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или аммиачные соли или соли с органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат одну или больше основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут применяться в соответствии с настоящим изобретением в форме их солей, образующихся при добавлении неорганических или органических кислот. Примеры подходящих кислот включают хлороводород, бромоводород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, нафталиндисульфокислоту, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные квалифицированному специалисту в данной области техники. Если соединения по настоящему изобретению одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, кроме указанных солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттер-ионы). Соответствующие соли можно получать обычными способами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники, например, введением их в реакцию с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или в диспергирующей среде, или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений по настоящему изобретению, которые ввиду низкой физиологической совместимости не подходят для непосредственного применения в фармацевтических средствах, но которые можно применять, например, в качестве интермедиатов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

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

В объем настоящего изобретения включены соединения, которые превращаются в действующие вещества, имеющие формулы (Ia), (Ib), (IIa) и (IIb), внутри организма (так называемые пролекарства).

Настоящее изобретение касается, в частности, следующих вариантов осуществления.

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



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

Еще более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих приведенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), где X выбран из $\text{O}=\text{S}(\text{NR}^8)\text{NR}^2\text{R}^3$ и $\text{O}=\text{S}(\text{NR}^8)\text{R}^9$, соответст-

венно;

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

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

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

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

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

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

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

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

R^2 выбран из H, -CN, -NO₂, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} циклоалкила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, C_{0-10} алкилен-(5-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного арила), C_{0-10} алкилен-(6-10-членного гетероарила), C_{0-10} алкилен-OR¹¹, C_{0-10} алкилен-CO₂R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=O)R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=S)R¹¹, C_{0-10} алкилен-SR¹¹, C_{0-10} алкилен-SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-SO₃R¹¹, C_{0-10} алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C_{0-10} алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не замещены или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O- C_{2-6} алкилен-OR¹¹, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO₂R¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C_{3-10} циклоалкила, O- C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, O- C_{3-10} гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²;

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

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

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

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

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

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

В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^2 и R^3 представляют собой H.

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

R^8 выбран из H, -CN, -NO₂, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} циклоалкила, C_{0-10} алкилен- C_{3-10} гетероциклоалкила, C_{0-10} алкилен-(5-10-членный гетероарил), C_{0-10} алкилен-(6-10-членный арил), C_{0-10} алкилен-(6-10-членный гетероарил), C_{0-10} алкилен-OR¹¹, C_{0-10} алкилен-CO₂R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=O)R¹¹, C_{0-10} алкилен-C(=S)R¹¹, C_{0-10} алкилен-SR¹¹, C_{0-10} алкилен-SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-SO₃R¹¹, C_{0-10} алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C_{0-10} алкилен-NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил незамещенные или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O- C_{2-6} алкилен-OR¹¹, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галогена, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂R¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C_{3-10} циклоалкила, O- C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} гетероциклоалкила, O- C_{3-10} гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²; и

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

В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^8 выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₃алкила, -C(=O) R^{11} или -C(=O)-O- R^{11} , где R^{11} представляет собой (линейный или разветвленный) C₁₋₄алкил.

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

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

R^9 выбран из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀ циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членный гетероарил), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членный арил), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членный гетероарил), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂ R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂ R^{13} , C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂ R^{13} , C₀₋₁₀алкилен-C(=O) R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-C(=S) R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_x R^{13} , C₀₋₁₀алкилен-SO₃ R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O) R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S) R^{11} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂ R^{13} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂NR¹¹ R^{12} , C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹ R^{12} , где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил незамещенные или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, галогена, CO₂ R^{11} , C(=O)NR¹¹ R^{12} , C(=O)NR¹¹SO₂ R^{11} , C(=O) R^{11} , SR¹¹, SO_x R^{11} , SO₃ R^{11} , P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹ R^{12} , NR¹¹C(=O) R^{11} , NR¹¹SO₂ R^{13} , NR¹¹C(=O)NR¹¹ R^{12} , NR¹¹SO₂NR¹¹ R^{12} , C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹ R^{12} ; и

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

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

R^9 выбран из C₁₋₁₀алкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, где алкил, алкилен, циклоалкил и гетероциклоалкил незамещенные или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, галогена; и

R^{11} имеет значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В еще более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^9 выбран из C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и метила.

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

В наиболее предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^9 выбран из метила и циклопропила.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, где

R^4 выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆ацила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила;

R^5 и R^6 и $R^{5'}$ и $R^{6'}$ независимо выбраны из H и C₁₋₃алкила;

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

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

R^7 выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где

арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

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

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

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

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

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

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

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

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

В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления R⁵ и R⁶ и R⁵ и R⁶ представляют собой атомы водорода.

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

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

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

R¹¹, R¹², R¹³, x и y имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

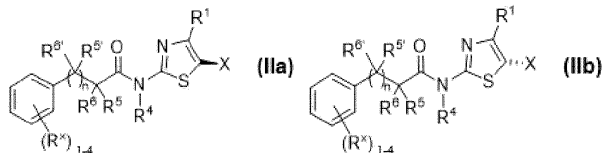
В более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me (-CH₃),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

R¹¹, R¹², R¹³, x и y имеют значения, указанные в любом из описанных в настоящем тексте вариантов осуществления.

В ещё более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных вы-

ше или ниже вариантов осуществления R^7 выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 , и замещены 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

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

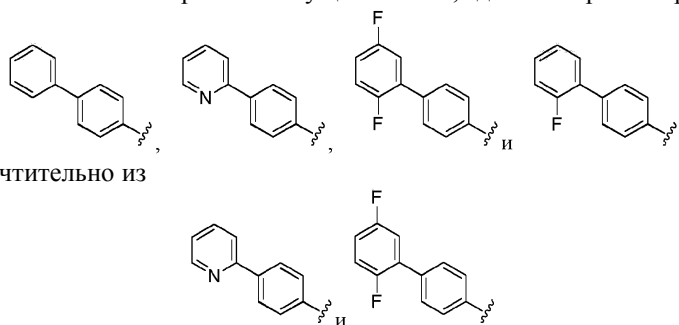


В еще более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^7 выбран из фенила, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 , и замещен 6-членным арилом и 5- или 6-членным гетероарилом, где арил и гетероарил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

В еще более предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любым из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^7 выбран из незамещенного фенила, который замещен фенилом или пиридилом, где фенил или пиридил необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

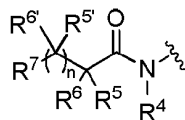
В наиболее предпочтительном варианте осуществления в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления R^7 выбран из незамещенного фенила, который замещен фенилом или пиридилом, где фенил или пиридил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из F, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

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

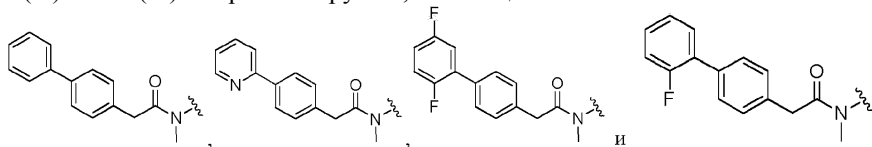


например предпочтительно из

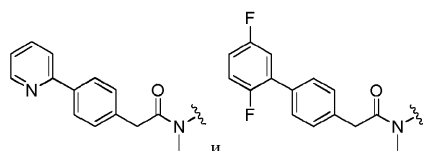
Другой альтернативный вариант осуществления настоящего изобретения касается соединений, имеющих изображенную выше формулу (Ia) и/или (Ib), в комбинации с любыми из описанных выше или ниже вариантов осуществления, где группа



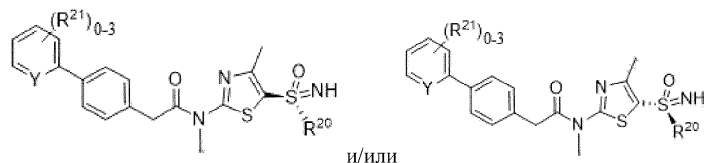
в формуле (Ia) и/или (Ib) выбрана из группы, состоящей из



предпочтительно из



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

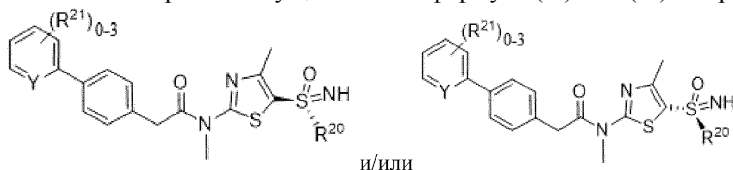


где R^{20} выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F или Me;

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

Y выбран из азота или углерода.

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

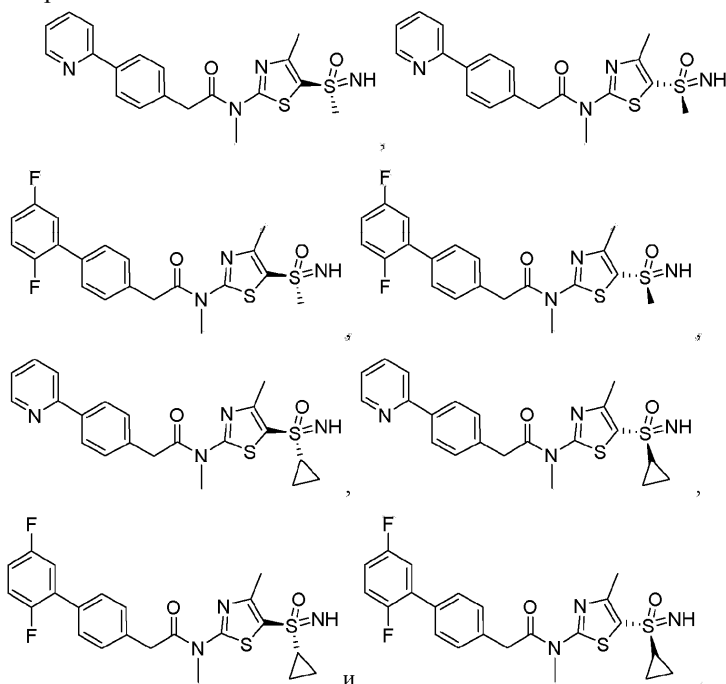


где R^{20} выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила;

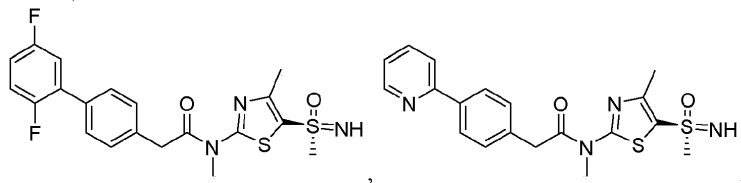
R^{21} выбран из F, Cl, метила, CHF_2 , CF_3 ; и

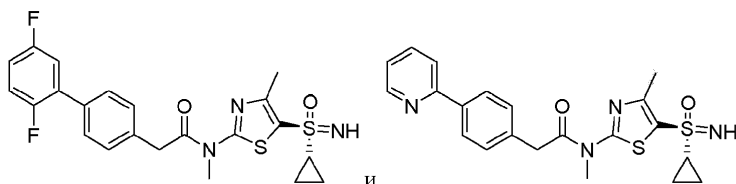
Y выбран из азота или углерода.

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

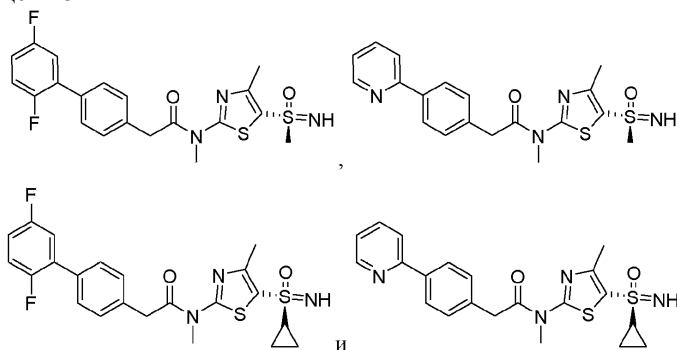


Другой аспект настоящего изобретения касается соединений, имеющих формулу (Ia), которые выбраны из группы, состоящей из





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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Получение энантимеров

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

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

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

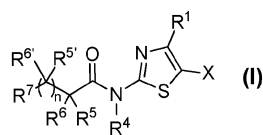
дают соответствующие сложные эфиры и амиды.

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

Хиральный синтез сульфоксиминов можно осуществить окислением легко доступных хиральных сульфоксидов (например, см. Org. Lett. 2006:8, 2349) или путем хирального расщепления рацемического интермедиата или рацемического финального соединения через тартрат (например, см. WO 2012038411) или с помощью камфорасульфокислоты (например, см. Tetrahedron: Asymm. 2001:12, 1255).

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

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

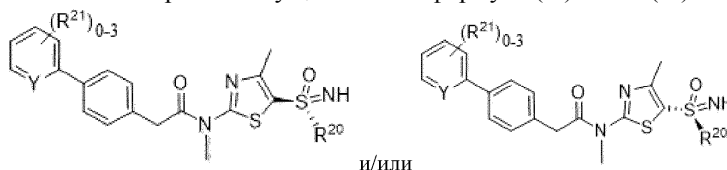


б) разделение и выделение соединений, имеющих формулу (Ia) и/или (Ib), с применением ВЭЖХ на хиральной колонке;

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

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

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



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

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

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

Другой аспект настоящего изобретения касается соединений по любому из описанных выше вариантов осуществления, а также соединений, получаемых любым из описанных в настоящем тексте способов, для применения в качестве лекарственного средства.

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

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

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

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

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

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

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

В другом аспекте настоящее изобретение касается описанных соединений по настоящему изобретению, обладающих значением ED_{50} в животной модели *in vivo*, описанной в примерах в настоящем изобретении, предпочтительно менее 10 мг/кг для ВПГ-1, более предпочтительно менее 5 мг/кг для ВПГ-1 и, в частности, особенно предпочтительно менее 2 мг/кг для ВПГ-1.

В другом аспекте настоящее изобретение касается описанных соединений, отличающихся отсутствием или уменьшенным ингибированием карбоангидразы, в частности ингибированием карбоангидразы I и/или карбоангидразы II. В контексте настоящего изобретения отсутствие или уменьшение ингибирования карбоангидразы, в частности, определяют по значениям IC_{50} (ингибирующая концентрация) в тесте активности карбоангидразы II согласно работе R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. 2006, 11:782 и/или в тесте активности карбоангидразы I согласно работе A.R. Katritzky et al. J. Med. Chem. 1987, 30:2058, составляющим $IC_{50} > 2.0$ мкМ, предпочтительно > 3.0 мкМ, более предпочтительно > 5.0 мкМ. Еще более предпочтительно отсутствие или уменьшение ингибирования карбоангидразы в контексте настоящего изобретения, в частности, определяют по значениям IC_{50} (ингибирующая концентрация) в анализе активности человеческой карбоангидразы II, подробно описанном в примерах в настоящем изобретении, составляющим $IC_{50} > 2.0$ мкМ, предпочтительно > 3.0 мкМ, более предпочтительно > 5.0 мкМ, и наиболее предпочтительно > 10 мкМ.

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

Соответственно, настоящее изобретение касается применения соединений по настоящему изобретению для приготовления лекарственного средства.

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

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

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

композициях достаточно для создания эффективной дозировки. Действующие вещества также можно вводить интраназально, в виде, например, жидких капель или спреев или в виде глазных капель.

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

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

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

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

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

Эффективная применяемая дозировка действующего вещества может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, патологического состояния, подвергающегося лечению, и его тяжести. Такую дозировку легко может определить квалифицированный специалист в данной области.

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

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

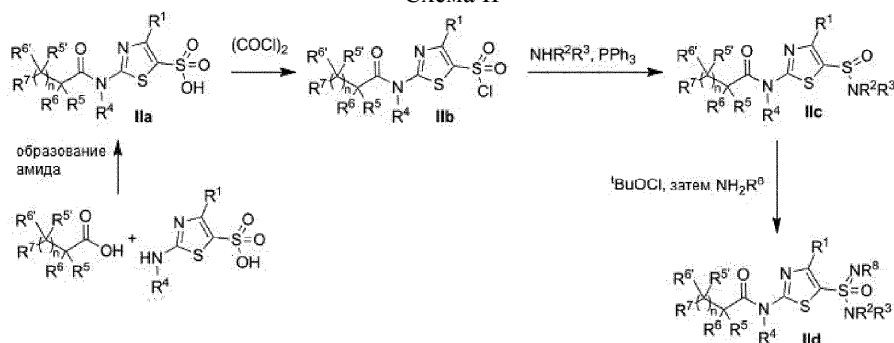
Экспериментальная часть

Смеси, содержащие соединения по настоящему изобретению, имеющие формулу (Ia) и (Ib) и описанные в любом из описанных выше вариантов осуществления, применяемые на стадии а) описанного выше способа по настоящему изобретению, можно получить комбинацией известных в данной области методов, включая методики, представленные на схемах I-III неопубликованной международной заявки на патент PCT/EP 2017/058077, и включая дополнительные описанные ниже детали.

Синтез кислотного билдинг-блока $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ можно осуществлять, как описано в WO 2001/47904 и вводить его в реакцию сочетания с подходящим тиазольным билдинг-блоком.

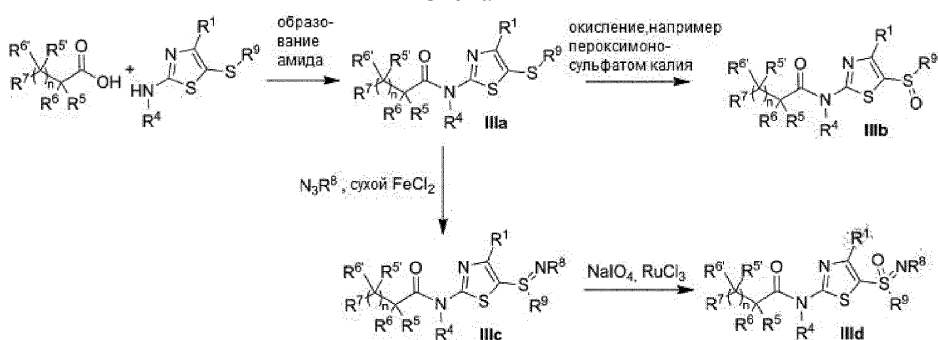
Реакция сочетания кислотного билдинг-блока $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ с тиазолом, содержащим 5-сульфонокислотный заместитель, дает интермедиат IIa (схема II), который можно превратить в сульфонилхлорид IIb обработкой оксалилхлоридом. Реакция полученного интермедиата с NHR^2R^3 и трифенилфосфином дает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

Схема II



Реакция сочетания кислотного билдинг-блока $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ с 5-алкилтиозамещенным тиазолом дает интермедиат IIIa (схема III), который можно окислить до алкилсульфинильного производного IIIb. Также окисление интермедиата IIIa азидным производным N_3R^8 и $FeCl_2$ дает сульфенимидоильное производное IIIc, которое можно дальше окислить, например, с помощью $NaIO_4/RuCl_3$, получая сульфониимидоильное производное IIId. В случае, когда R^8 представляет собой цианогруппу, можно также применять альтернативный способ (H_2NCN , $PhI(OAc)_2$, затем mCPBA), описанный в работе S.J. Park et al. (Chem. Med. Chem. 2013, 8, 217).

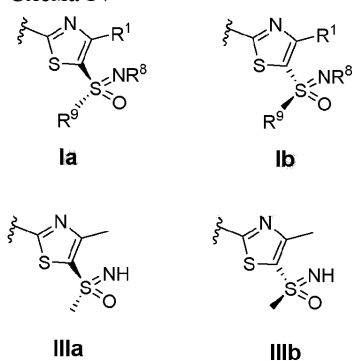
Схема III



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

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

Схема IV



S-энантиомер R-энантиомер

Общие структуры фрагментов Ia и Ib являются парами энантиомеров. В случае, когда R⁹ представляет собой алкил, например метил, и R⁸ представляет собой протон, как изображено на структурах фрагментов IIIa и IIIb, IIIa имеет S-конфигурацию, а IIIb имеет R-конфигурацию.

Гомохиральные соединения по настоящему изобретению можно получить разделением рацемической смеси методом хроматографии на хиральной неподвижной фазе, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или технологии с применением сверхкритических жидкостей, на подходящей хиральной неподвижной фазе (хиральный материал колонки) и с подходящими подвижными фазами, в надлежащих условиях, таких как скорость потока, давление и температура.

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

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

Синтез оптически активных сульфоксиминов возможен также из оптически активных сульфоксидов.

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

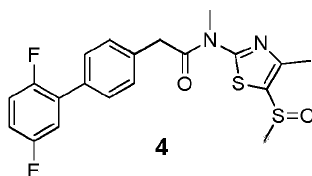
На схемах реакции заместители имеют значения, указанные в настоящем изобретении.

Аббревиатуры.

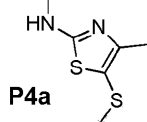
АСН	ацетонитрил
водн.	водный
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ЭА	этилацетат
ч	час(ы)
НРМС	гидроксипропилметилцеллюлоза
ИПС	изопропиловый спирт
ТГФ	тетрагидрофуран
РЕ	петролейный эфир
rt	комнатная температура (23°C ±2°C)
насыщ.	насыщенный (водный)

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

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

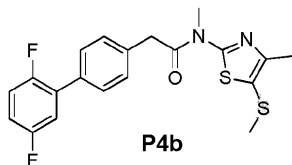


Стадия 1: N,4-диметил-5-(метилтио)тиазол-2-амин (P4a)



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

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



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

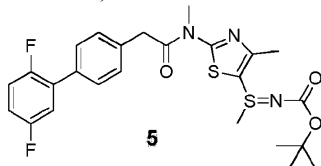
Стадия 3: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфинил)тиазол-2-ил)ацетамид (4).

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

¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц) δ: 7.57-7.53 (м, 2H), 7.37 (д, 2H), 7.17-6.98 (м, 3H), 4.09 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). MS найдено: 421.3 [M+H]⁺, 841.5 [2M+H]⁺.

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

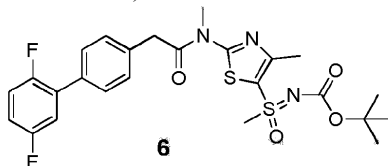
Пример 5. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметил-этокси)карбонил)сульфинимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



Раствор соединения P4b (197 мг, 390 мкмоль) и трет-бутил азидоформиата (277 мг, 1.95 ммоль) в сухом, дегазированном ДХМ (1.5 мл) охлаждали до -20°C в атмосфере аргона. Затем добавляли безводный FeCl₂ (49 мг, 390 мкмоль), полученный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая пример 5. MS найдено: 520.4 [M+H]⁺.

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

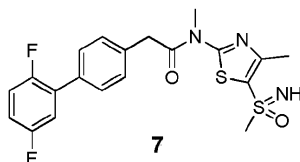
Пример 6. 2-(2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметил-этокси)карбонил)сульфонимидоил)тиазол-2-ил)ацетамид



В раствор соединения 5 (100 мг, 193 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор NaIO_4 (206 мг, 963 мкмоль) в воде (3 мл) и раствор гидрата хлорида рутения(III) в воде (330 мкл). Через 5 мин полученную смесь разбавляли водой и этилацетатом и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом ВЭЖХ, получая пример 6.

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

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



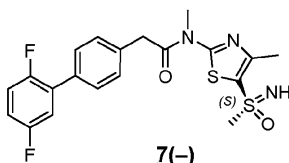
В раствор соединения 6 в ДХМ добавляли 50%-ный водный раствор трифторуксусной кислоты при -20°C , полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, упаривали и лиофилизировали из раствора в смеси трет-BuOH/ H_2O (4:1), получая пример 7.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7.56-7.53 (м, 2H), 7.36 (д, 2H), 7.18-6.95 (м, 3H), 4.08 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.95 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). MS найдено: 436.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

Получение энантимеров примера 7.

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



Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7 методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OJ-H, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO_2 /MeOH.

Применялись следующие условия:

Информация о вводе	
Дата и время ввода	6/26/2017 2:52:00 PM
Объем ввода	5
Соразтворитель	MeOH
Колонка	OJ-H (4.6*100*5мкм)
Образец	ZFX-435-M
Ячейка с образцом	P1: 1D
Температура колонки	39.3
Скорость потока CO_2	2.8
Скорость потока соразтворителя	1.2
% соразтворителя	30
Общий поток	4
Давление на входе	157
Давление на выходе	120
Перепад давления	37
Начальная длина волны PDA	214
Конечная длина волны PDA	359

Пример 7(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 2.4 мин, фиг. 1А и 1В). Отнесение к (S)-конфигурации было осуществлено на основе рентгеноструктурного анализа примера 8.

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 nm}}^{20} -19^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 7.56-7.58 (м, 2H), 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.14 (д, J=0.5 Гц, 3H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 436.3 [M+H]⁺.

Альтернативное разделение энантиомеров для примера 7(-).

Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7 методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы OJ 20×250 мм, 10 мкм (Daicel), а в качестве подвижной фазы CO₂/ИПС:ACN= 55/45, при следующих параметрах:

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters).

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 80 г/мин.

Противодавление: 100 бар.

Длина волны детектора: 254 нм.

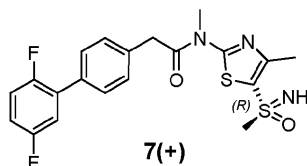
Время цикла: 4 мин.

Раствор образца: 60 г растворено в 2000 мл ИПС.

Объем ввода: 4.5 мл.

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

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



Указанное в заголовке соединение получали и дополнительно характеризовали путем разделения рацемической смеси 7, полученной в примере 7, методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OJ-H, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO₂/MeOH.

Применялись следующие условия:

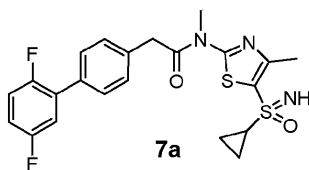
Информация о вводе	
Дата и время ввода	6/26/2017 2:52:00 PM
Объем ввода	5
Соразтворитель	MeOH
Колонка	OJ-H (4.6*100*5мкм)
Образец	ZFX-435-M
Ячейка с образцом	P1: 1D
Температура колонки	39.3
Скорость потока CO2	2.8
Скорость потока соразтворителя	1.2
% соразтворителя	30
Общий поток	4
Давление на входе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

Пример 7(+), представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 3.2 мин, фиг. 1А и 1С). Отнесение (R)-конфигурации было проведено по данным рентгеноструктурного анализа примера 8.

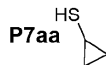
Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 nm}}^{20} +20^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 7.56-7.58 (м, 2H), 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 4.69 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.14 (д, J=0.5 Гц, 3H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 436.3 [M+H]⁺.

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

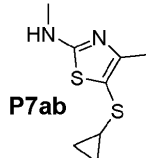


Стадия 1: циклопропантиол (P7aa)



В раствор циклопропилмагний бромид (80 мл, 80 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли серу (2.56 г, 80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C добавляли LiAlH₄ (0.76 г, 80 ммоль), смесь перемешивали при кипячении в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли 25%-ный водный раствор H₂SO₄ и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na₂SO₄. Полученный сырой продукт P7aa напрямую использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

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



В раствор 5-бром-N,4-диметилтиазол-2-амина в ДМФА (20 мл) (2.5 г, 12.1 ммоль) добавляли раствор сырого продукта P7aa со стадии 1 (80 ммоль, теор.) и K₂CO₃ (3.3 г, 24.2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом.

Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (0.60 г, 25%) в виде твердого вещества.

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

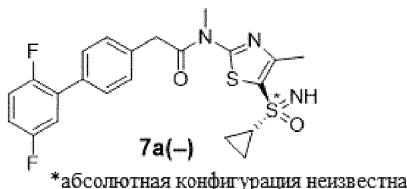
Пример 7а получали по методике, аналогичной описанной в примере 7, используя соединение P7ab в качестве исходного.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7.56-7.54 (м, 2H), 7.35 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.14-7.07 (м, 2H), 7.02-6.97 (м, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.22-2.84 (с, ушир., 1H), 2.70-2.66 (м, 1H), 1.41-1.34 (м, 1H), 1.30-1.21 (м, 1H), 1.10-1.01 (м, 1H), 1.00-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.1 [M+H]⁺.

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

Получение энантимеров соединения 7а.

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



Стадия а).

Получали рацемическую смесь 7а по примеру 7а, содержащую смесь соответствующих энантимеров/стереоизомеров.

Стадия б).

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7а методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 65/35 об.% CO₂/(EtOH/ACN).

Применялись следующие условия:

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

Пример 7a(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 1.8 мин, фиг. 2А и 2В).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg}365 \text{ нм}}^{20} -84^\circ$ ($c=0.5$ г/100 мл, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{Na}589 \text{ нм}}^{20} -22^\circ$ ($c=1$ г/100 мл, CHCl_3).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7.54 (д, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.15-7.08 (м, 2H), 7.02-6.98 (м, 1H), 4.08 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.71-2.67 (м, 1H), 1.41-1.36 (м, 1H), 1.31-1.26 (м, 1H), 1.08-1.05 (м, 1H), 0.98-0.94-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Стадия а).

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

Стадия б).

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

Применялись следующие условия:

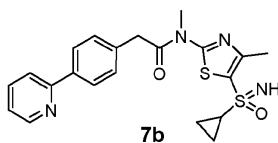
Колонка	CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм)
Соразтворитель	EtOH/ACN
Температура колонки	35
% Соразтворителя	35
Противодавление	2000 фунт/кв.дюйм
Скорость потока	2 мл/мин
Канал обработки	PDA 280.5 нм (210-400)нм
Начальная длина волны PDA	200 нм
Конечная длина волны PDA	400 нм

Пример 7a(+) представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 2.3 мин, фиг. 2А и 2С).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg}365 \text{ нм}}^{20} +83^\circ$ ($c=0.5$ г/100 мл, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{Na}589 \text{ нм}}^{20} +23^\circ$ ($c=1$ г/100 мл, CHCl_3).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7.54 (д, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.15-7.08 (м, 2H), 7.02-6.98 (м, 1H), 4.08 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.71-2.67 (м, 1H), 1.41-1.36 (м, 1H), 1.31-1.26 (м, 1H), 1.08-1.05 (м, 1H), 0.98-0.94-0.91 (м, 1H). Масс-спектр (найдено): 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Пример 7b получали по методике, аналогичной описанной в примере 7a, используя 2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)уксусную кислоту вместо 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты.

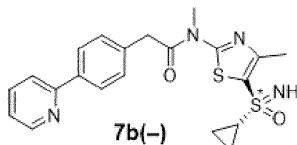
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 8.70-8.68 (м, 1H), 7.99 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.80-7.65 (м, 2H), 7.37 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.30-7.21 (м, 1H), 4.09 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.06 (с, 1H), 2.72-2.62 (м, 1H), 2.63 (с, 3H), 1.42-1.22 (м, 2H), 1.10-0.92 (м, 2H). Масс-спектр (найдено): 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Полученный продукт представляет собой смесь соответствующих энантиомеров/стереоизомеров и

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

Получение энантиомеров соединения 7b.

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



*абсолютная конфигурация неизвестна

Стадия а).

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

Стадия б).

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7b методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OZ-H, а в качестве подвижной фазы 55/45 об.% CO₂/(ИПС/ACN, 3:2).

Применялись следующие условия:

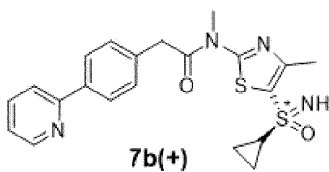
Соразтворитель	ИПС:ACN = 3:2
Колонка	OZ-H 100*4.6мм 5мкм
Образец	CD-MIX
Ячейка с образцом	P1: 5C
Температура колонки	39.9
Скорость потока CO ₂	2.2
Скорость потока соразтворителя	1.8
% соразтворителя	45
Общий поток	4
Давление на входе	156
Давление на выходе	117
Перепад давления	39
Начальная длина волны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

Пример 7b(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 1.8 мин, фиг. 3А и 3В).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} -171^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{Na589 нм}}^{20} -24^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.97-7.87 (м, 2H), 7.39 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.36-7.34 (м, 1H), 4.65 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.82-2.79 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 1H), 0.99-0.91 (м, 3H). Масс-спектр (найдено): 427.2 [M+H]⁺.

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



*абсолютная конфигурация неизвестна

Стадия а).

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

Стадия б).

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7b методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OZ-H, а в качестве подвижной фазы 55/45 об.% CO₂/(ИПС/ACN, 3:2).

Применялись следующие условия:

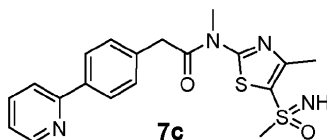
Соразворитель	ИПС:ACN = 3:2
Колонка	OZ-H 100*4.6мм 5мкм
Образец	CD-P2
Ячейка с образцом	P1: 5B
Температура колонки	40.1
Скорость потока CO ₂	2.2
Скорость потока соразворителя	1.8
% соразворителя	45
Общий поток	4
Давление на входе	157
Давление на выходе	118
Перепад давления	39
Начальная длина волны PDA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

Пример 7b(+) представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 2.8 мин, фиг. 3А и 3С).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 нм}}^{20} +170^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃), $[\alpha]_{\text{Na589 нм}}^{20} +22^\circ$ (с=1 г/100 мл, CHCl₃).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.97-7.87 (м, 2H), 7.39 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.36-7.34 (м, 1H), 4.65 (с, 1H), 4.22 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.82-2.79 (м, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.11-1.07 (м, 1H), 0.99-0.91 (м, 3H). Масс-спектр (найден): 427.2 [M+H]⁺.

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



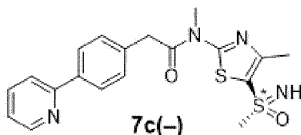
Пример 7с получали по методике, аналогичной описанной в примере 7, используя 2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)уксусную кислоту вместо 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ: 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найден): 401.1 [M+H]⁺.

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

Получение энантиомеров соединения 7с.

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



*абсолютная конфигурация неизвестна

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7с методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO₂/(MeOH/ACN, 1:1).

Применялись следующие условия:

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

Пример 7с(-) представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 5.6 мин, фиг. 4А и 4В).

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался отрицательным удельным оптическим

вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 nm}}^{20} -19^\circ$ ($c=1$ г/100 мл, CHCl_3).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Стадия а).

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

Стадия б).

Указанное в заголовке соединение получали разделением рацемической смеси 7с методом хиральной SFC хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы Chiralcel OD-3, а в качестве подвижной фазы 70/30 об.% CO_2 /(MeOH/ACN, 1:1).

Применялись следующие условия:

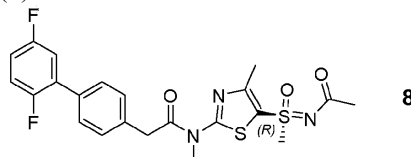
Колонка	CHIRALCEL OD-3 (4.6*100мм, 3 мкм)
Соразтворитель	ACN/MeOH (1:1)
Температура колонки	35
% Соразтворителя	30
Противодавление	2000 фунт/кв. дюйм
Скорость потока	2 мл/мин
Канал обработки	PDA 280.0 нм (200-600)нм
Начальная длина волны PDA	200 нм
Конечная длина волны PDA	400 нм

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

Указанный энантиомер дополнительно характеризовался положительным удельным оптическим вращением $[\alpha]_{\text{Hg365 nm}}^{20} +18^\circ$ ($c=1$ г/100 мл, CHCl_3).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ : 8.67-8.66 (м, 1H), 8.07 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.97-7.88 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 3H), 4.67 (с, 1H), 4.23 (с, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.13 (с, 1H), 2.52 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



В раствор изомера, элюирующегося вторым, из примера 7 (400 мг, 0.91 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NEt_3 (185 мг, 1.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин и затем добавляли в один прием AcCl (107 мг, 1.35 ммоль). После перемешивания в течение еще 30 мин, смесь упаривали в вакууме и очищали методом препаративной ВЭЖХ, получая пример 8 (280 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 7.57 (д, $J=6.8$ Гц, 2H), 7.46-7.36 (м, 4H), 7.30-7.25 (м, 1H), 4.26 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.53 (с, 3H), 2.53 (с, 3H), 1.97 (с, 3H). Масс-спектр (найдено): 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Определение абсолютной стереоконфигурации.

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

Данные кристалла и уточнения структуры для соединения 8:

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

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

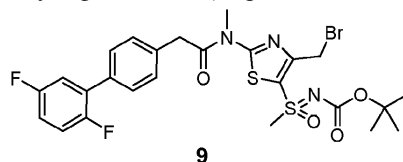
S(1)-C(16)	1.735(2)	C(8)-C(9)	1.388(3)
S(1)-C(17)	1.736(2)	C(8)-H(8)	0.9500
S(2)-O(2)	1.4479(15)	C(9)-C(10)	1.389(3)
S(2)-N(3)	1.5655(18)	C(9)-H(9)	0.9500
S(2)-C(17)	1.749(2)	C(10)-C(11)	1.386(3)
S(2)-C(20)	1.758(2)	C(10)-C(13)	1.509(3)
F(1)-C(1)	1.363(4)	C(11)-C(12)	1.386(3)
F(2)-C(4)	1.356(3)	C(11)-H(11)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

C(16)-N(2)-C(18)	110.98(17)	C(11)-C(12)-C(7)	120.99(19)
C(21)-N(3)-S(2)	117.68(14)	C(11)-C(12)-H(12)	119.5
F(1)-C(1)-C(2)	119.1(2)	C(7)-C(12)-H(12)	119.5
F(1)-C(1)-C(6)	117.5(3)	C(10)-C(13)-C(14)	112.96(18)
C(2)-C(1)-C(6)	123.4(3)	C(10)-C(13)-H(13A)	109.0
C(1)-C(2)-C(3)	117.6(2)	C(14)-C(13)-H(13A)	109.0
C(1)-C(2)-H(2)	121.2	C(10)-C(13)-H(13B)	109.0
C(3)-C(2)-H(2)	121.2	C(14)-C(13)-H(13B)	109.0
C(4)-C(3)-C(2)	119.1(2)	H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8
C(4)-C(3)-H(3)	120.4	O(1)-C(14)-N(1)	121.11(18)
C(2)-C(3)-H(3)	120.4	O(1)-C(14)-C(13)	122.83(19)
F(2)-C(4)-C(3)	117.0(2)	N(1)-C(14)-C(13)	116.06(18)
F(2)-C(4)-C(5)	119.0(2)	N(1)-C(15)-H(15A)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	123.9(2)	N(1)-C(15)-H(15B)	109.5
C(4)-C(5)-C(6)	116.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(4)-C(5)-C(7)	123.3(2)	N(1)-C(15)-H(15C)	109.5
C(6)-C(5)-C(7)	120.3(2)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(1)-C(6)-C(5)	119.6(2)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(1)-C(6)-H(6)	120.2	N(2)-C(16)-N(1)	120.74(18)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2	N(2)-C(16)-S(1)	116.02(15)
C(12)-C(7)-C(8)	117.83(19)	N(1)-C(16)-S(1)	123.24(15)
C(12)-C(7)-C(5)	119.10(19)	C(18)-C(17)-S(1)	111.71(16)
C(8)-C(7)-C(5)	123.1(2)	C(18)-C(17)-S(2)	129.52(16)
C(9)-C(8)-C(7)	120.6(2)	S(1)-C(17)-S(2)	118.70(12)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7	C(17)-C(18)-N(2)	114.13(17)
C(7)-C(8)-H(8)	119.7	C(17)-C(18)-C(19)	127.9(2)
C(8)-C(9)-C(10)	121.2(2)	N(2)-C(18)-C(19)	117.95(18)
C(8)-C(9)-H(9)	119.4	C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(10)-C(9)-H(9)	119.4	C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-C(9)	118.25(19)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-C(13)	119.9(2)	C(18)-C(19)-H(19C)	109.5
C(9)-C(10)-C(13)	121.9(2)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-C(12)	121.1(2)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11)	119.4	S(2)-C(20)-H(20A)	109.5
C(12)-C(11)-H(11)	119.4	S(2)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22A)	109.5
S(2)-C(20)-H(20C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
O(3)-C(21)-N(3)	125.8(2)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
O(3)-C(21)-C(22)	121.8(2)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
N(3)-C(21)-C(22)	112.37(18)		

Торсионные углы [°] для соединения 8:

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

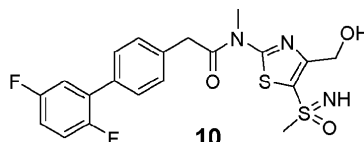
Пример 9. трет-Бутил ((4-(бромметил)-2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамидо)тиазол-5-ил)(метил)(оксо)-16-сульфанилиден)карбамат



9

В раствор примера 6 (1.50 г, 2.80 ммоль) в CHCl_3 (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (524 мг, 2.94 ммоль) и бензоилпероксид (136 мг, 0.56 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенную органическую фазу упаривали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (ЭА:РЕ=1:2), получая пример 9 в виде белого твердого вещества.

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



10

В раствор примера 9 (600 мг, 0.98 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли H_2O (10 мл) (396 мг, 2.40 ммоль) и затем перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу упаривали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (ЭА:РЕ=1:1), получая пример 10 в виде белого твердого вещества.

Получение энантиомеров соединения 10.

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



*абсолютная конфигурация неизвестна

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

Прибор: SFC-80 (Thar, Waters).

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

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 80 г/мин.

Противодавление: 100 бар.

Время цикла: 4 мин.

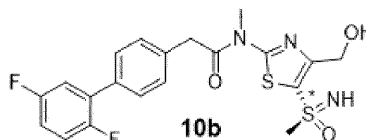
Раствор образца: 0.37 г растворено в 30 мл MeOH.

Объем ввода: 1 мл.

Пример 10a представляет собой энантиомер, элюирующийся первым (время удерживания: 2.3 мин, фиг. 6A и 6B).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7.57 (дд, J=1.3, 7.8 Гц, 2H), 7.45-7.36 (м, 4H), 7.29-7.25 (м, 1H), 5.25 (т, J=5.8 Гц, 1H), 4.78 (с, 1H), 4.75-4.64 (м, 2H), 4.25 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 3.21 (д, J=0.5 Гц, 3H). Масс-спектр (найден): 452.1 [M+H]⁺.

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



*абсолютная конфигурация неизвестна

Пример 10b представляет собой энантиомер, элюирующийся вторым (время удерживания: 2.9 мин, фиг. 6A и 6C). Данные ¹H-ЯМР и масс-спектрометрии соответствуют примеру 10a.

Биологические тесты

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

Новые соединения по настоящему изобретению демонстрируют неожиданно пониженную активность в отношении карбоангидразы.

Таким образом, новые соединения по настоящему изобретению не обладают нецелевой активностью или обладают по меньшей мере сниженной нецелевой активностью, в частности характеризуются отсутствием побочных эффектов или пониженными побочными эффектами, вызванными карбоангидразной активностью, такими как уротелиальная гиперплазия или диуретическая фармакологическая активность (G. Durand-Cavagna et al. Fund. Appl. Toxicol. 1992, 18:137).

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

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

Активность *in vitro*.

Вирусы и клетки.

Вирус простого герпеса HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F, HSV-2 MS, клинические изоляты HSV и резистентные штаммы HSV) выращивали на клетках Vero (ATCC CCL-81) в следующих условиях: клетки выращивали в среде M199 (5% фетальная бычья сыворотка, 2 mM глутамин, 100 МЕ/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин) во флаконах для клеточных культур при 37°C и 5% CO₂. Клетки разделяли дважды в неделю (1:4). Для инфицирования среду удаляли, клетки промывали раствором Хенкса, обрабаты-

вали раствором 0.05% трипсина, 0.02% ЭДТА и инкубировали с плотностью 4×10^5 клеток/мл в описанных выше условиях 24 ч. Среду удаляли и добавляли раствор вируса с множественностью заражения < 0.05 в объеме 2 мл на 175 см^2 поверхности. Инфицированные клетки инкубировали при 37°C , 5% CO_2 в течение 1 ч, затем доводили объем среды до 50 мл на 175 см^2 флакона. Через 3 дня после инфицирования в культурах были видны явные признаки цитопатического эффекта. Вирус высвобождали посредством двукратного замораживания (-80°C) и оттаивания (37°C) инфицированных культур. Остатки клеток удаляли центрифугированием (300 g, 10 мин, 4°C) и замораживали надосадочный раствор в виде аликвотных проб при -80°C .

Титр вируса определяли посредством анализа бляшкообразования. С этой целью высевали клетки Vero в 24-луночные планшеты с плотностью 4×10^5 клеток на лунку и после 24 ч инкубирования (37°C , 5% CO_2) инфицировали добавлением 100 мкл инокулята (разбавления (от 10^{-2} до 10^{-12}) стокового вирусного раствора). Через 1 ч после инфицирования удаляли среду и покрывали клетки добавлением 1 мл покровной питательной среды (0.5% метилцеллюлоза, 0.22% бикарбонат натрия, 2 мМ глютамин, 100 МЕ/мл пенициллин, 100 мкг/мл стрептомицин, 5% фетальной бычьей сыворотки в минимальной питательной среде Игла с солью Эрла) и инкубировали 3 дня в клеточном инкубаторе (37°C , 5% CO_2). Затем фиксировали клетки 4%-ным формалином в течение 1 ч, промывали водой, окрашивали красителем Гимза в течение 30 мин, затем промывали и сушили. Определяя количество бляшек, оценивали титр вируса. Стоковые растворы, применяемые для экспериментов, имели титр от 1×10^5 /мл до 1×10^8 /мл.

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

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

Соединения (50 мМ стоковый раствор в ДМСО) исследовали на микропланшетах (например, на 96-луночных плоскодонных микропланшетах для культур клеток) при финальной концентрации от 250 до 0.5 мкМ или, в случае соединений с сильным противовирусным действием, от 250 до 0.5 нМ в 2-4 повторностях (от 4 до 2 веществ на планшете). Также оценивали токсический и цитостатический эффекты или выпадение соединений в осадок. После надлежащего разбавления соединений (1:2) на микропланшете в соответствующей среде (100 мкл) добавляли суспензию клеток (50 мкл, 1×10^4 клеток на лунку), таких как, например, клетки Vero, в M199 (среда 199 с 5% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глютамин и, опционально, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин) или клеток MEF или HELF в EMEM (минимальная питательная среда Игла с 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глютамин и, опционально, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин), или NT2- и Jurkat клеток в DMEM ((4.5 мг/л глюкоза плюс пиридоксин) с 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глютамин, 1 мМ пируват натрия, заменимые аминокислоты и, опционально, 100 МЕ/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицин) в каждую лунку, и клетки в нужных лунках инфицировали соответствующим количеством вируса (HSV-1 или HSV-2, с множественностью заражения 0.0025 для клеток Vero, HELF и MEF, и множественностью заражения 0.1 для клеток NT2 и Jurkat). Затем планшеты инкубировали при 37°C в CO_2 инкубаторе клеток (5% CO_2) несколько дней. После этого времени "газон" клеток, например клеток Vero, в контрольных вирусных образцах, не содержащих испытуемых соединений, берущий начало из 25 центров заражения, полностью разрушен или лизирован вследствие цитопатогенного эффекта (ЦПЭ) вирусов герпеса (100% ЦПЭ). Планшеты сначала оценивали визуально с помощью микроскопа и затем анализировали с применением флуоресцирующего красителя. С этой целью надосадочный раствор из всех лунок отсасывали и лунки заполняли добавлением 250 мкл PBS (фосфатно-солевой буфер) промывного раствора. Затем отсасывали PBS и добавляли во все лунки 200 мкл раствора флуоресцирующего красителя (флуоресцеина диацетат, 10 мкг/мл в PBS). После 30-90 мин инкубирования планшеты считывали в флуоресцентном детекторе при длине волны возбуждающего света 485 нм и длине волны испускаемого света 538 нм. IC_{50} - это полумаксимальная интенсивность флуоресценции относительно незараженного клеточного контроля (значение 100%). Значение IC_{50} [%] ((зараженные вирусом клетки с добавлением соединения минус зараженные вирусом клетки без добавления соединения) деленные на (контрольный образец зараженных клеток с добавлением Зовиракса минус зараженные клетки без добавления соединений) $\times 100$) можно также сопоставить с контрольным образцом, содержащим подходящее активное соединение (см. описание анализа: зараженные клетки в присутствии подходящих концентраций противовирусного соединения, такого как, например 20 мкМ Зовиракс). Этот контрольный образец с активным соединением дости-

гает значений интенсивности флуоресценции примерно 85-100% относительно незараженного контрольного образца клеток. Результаты для некоторых соединений из описанных выше примеров, представляющих собой смесь соответствующих энантиомеров (обозначены в табл. 1 символом #), а также для описанных выше разделенных и выделенных (+) и (-) энантиомеров из примеров 7, 7a, 7b и 7c, обобщены ниже в табл. 1.

Таблица 1

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

Предпочтение отдается противовирусным соединениям по настоящему изобретению, у которых значение IC₅₀ (HSV-1/Vero) в описанном выше анализе активности и селективности предпочтительно ниже 100 мкМ, более предпочтительно ниже 10 мкМ и особенно предпочтительно ниже 1 мкМ.

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

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

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

Новые соединения по настоящему изобретению, таким образом, представляют собой активные соединения, которые можно применять для лечения и профилактики нарушений, вызванных вирусами, в частности вирусами герпеса, и в особенности вирусами простого герпеса. Особенно активными энантиомерами являются энантиомеры, имеющие отрицательное значение удельного вращения и элюирующиеся первыми из указанной хиральной колонки, в случае 7(-) имеют абсолютную конфигурацию (S), и они по меньшей мере в два раза активнее, чем соответствующие энантиомеры с противоположной абсолютной конфигурацией (R), имеющие положительное значение удельного вращения и элюирующиеся вторыми из указанной хиральной колонки в случае 7(+).

Заслуживающие упоминания примеры областей показаний.

1) Лечение и профилактика инфекций герпеса, в частности инфекций простого герпеса, у пациентов с такими герпетическими заболеваниями, как проявления герпеса на губах, генитальный герпес и обусловленный герпесом кератит, болезни Альцгеймера, энцефалита, пневмонии, гепатита или распространения вируса и т.д.

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

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

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

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

виrom, валацикловиrom и т.д.

Активность карбоангидразы.

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

Ниже описана методика определения ферментативной активности карбоангидразы при комнатной температуре методом с pH индикатором:

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

Процент подавления вычисляли следующим образом:

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

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

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

В описанной тест-системе обнаружили отсутствие подавления карбоангидразы или уменьшенное подавление карбоангидразы в случае примера 7, 7(-), 7(+), 7с, 7с(-), 7с(+) и 7b. В отличие от них пример 87 (WO 2001/047904) продемонстрировал подавление карбоангидразы с диапазоном IC₅₀ 1-3 мкМ.

Соединения из примеров, представляющие собой смесь соответствующих энантиомеров, помечены в табл. 2 символом #.

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

Результаты приведены ниже в табл. 2.

Таблица 2

Пример	IC ₅₀ (мкМ) Человеческая карбоангидраза II
7 [#]	>10
7(-)	>10
7(+)	>10
7с [#]	>10
7с(-)	>10
7с(+)	>10
7b [#]	>10
Сравн. пример 87 (WO2001/47904)	1.7
ацетазоламид	0.026

Растворимость в воде (PBS, pH 7.4).

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

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

В водной тест-системе для оценки растворимости была обнаружена значительно увеличенная растворимость (по меньшей мере, на порядок) для примера 7 по сравнению с примером 87 (WO 2001/047904).

Соединения из примеров, представляющие собой смесь соответствующих энантиомеров, помечены в табл. 3 символом #.

Полученные результаты приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3

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

Аналогично, можно ожидать хорошей растворимости для индивидуальных энантиомеров.

Механизм действия.

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

ДНК вируса получали, как описано, и использовали в качестве темплата в дальнейшей ПНР реакции с применением следующих параметров метода: 5 мин денатурирование при 95°C, 35 циклов 95° денатурирование 30 с, отжиг при 60°C 30 с, амплификация/удлинение при 72°C 30 с, финальная стадия 5 мин при 72°C, затем охлаждение до 4-5°C; ПЦР праймеры: Primer rev HSV1/2 (5' atgagccgcgacaggaac 3'), Primer fwd HSV1/2 (5' ggtggatgattaacgcctg 3'). Амплифицированные продукты (размер ~849 пар оснований) очищали электрофорезом на 1% агарозном геле и затем секвенировали с помощью праймера для секвенирования (5' ttaacgcctgtaccacacc 3'). Секвенирование установило придающие резистентность мутации K356Q и K356R в геликазном гене HSV-1 по сравнению с чувствительной линией, используемой в качестве исходного материала, к отдельным резистентным вирусам в присутствии соединений из примера 7(-) и 7с(-). Мутация K356R является новой и не была ранее описана для HHV-1.

Активность in vivo.

Фармакокинетика.

Параметры фармакокинетики определяли для соединения из примеров 7, 7(-), 7(+) и 7с на самцах мышей линии C57BL/6J при внутривенном введении (i.v.) в дозировке 5 мг/кг (5% ДМСО в гетерологичной плазме, 2.5 мл/кг) и при пероральном введении (p.o) в дозировке 10 мг/кг (ДМСО/0.5% НРМС (5:95), 5 мл/кг).

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

Животная модель.

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

Животные.

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

Заражение.

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

Тестирование и оценка.

Через 6 ч после заражения животным вводили соединение в дозировке 0.1-150 мг/кг массы тела, 3 раза в сутки в 7.00, 14.00 и 19.00, или 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00, или один раз в сутки в 13.00, в течение 5 дней. Соединения были растворены в ДМСО и ресуспендированы в 0.5%-ном растворе НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) в воде или PBS (ДМСО/0.5% НРМС (макс. 5:95 в идеале 1.5% ДМСО, 0.5% НРМС в воде или PBS)). После последнего введения продолжали отслеживать состояние животных и фиксировали время смерти.

Сравнение кривых выживания показало для соединения из примера 7, например, значение ED_{50} менее 10 мг/кг для HSV-1 или HSV-2, где ED_{50} означает, что 50% зараженных животных выживало при такой дозировке. В частности, энантиомер пример 7(-) показал значение ED_{50} менее 5 мг/кг для HSV-1.

Однако судя по данным in vivo для примера 7, даже несмотря на тестирование в контексте настоя-

щей заявки в виде смеси соответствующих энантиомеров, можно ожидать активности также от индивидуальных энантиомеров.

Новые активные энантиомеры по настоящему изобретению можно известным образом ввести в состав общеизвестных готовых форм, таких как таблетки, капли, покрытые сахаром таблетки, пилюли, гранулы, аэрозоли, сиропы, применяя фармацевтически приемлемые носители и растворители. Терапевтически активное соединение в каждом случае должно присутствовать в концентрации примерно от 0.1 до 99% от общего веса смеси, т.е. в количестве, достаточном для обеспечения целевого режима дозирования.

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

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

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

В целом, было подтверждено, что в случае внутривенного введения предпочтительно применять количества примерно от 0.001 до 20 мг/кг, предпочтительно примерно от 0.01 до 10 мг/кг веса тела для достижения эффективных результатов, а в случае перорального введения дозировка предпочтительно составляет примерно от 0.01 до 30 мг/кг, предпочтительно от 0.1 до 20 мг/кг веса тела.

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

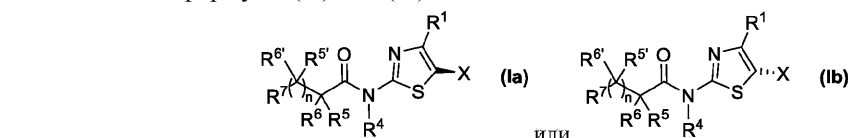
При необходимости можно комбинировать соединения по настоящему изобретению с другими действующими веществами, в частности с противовирусными действующими веществами, в рамках так называемой комбинированной терапии.

Описание чертежей

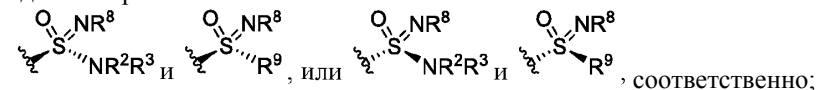
- Фиг. 1А - хиральная SFC хроматограмма смеси примера 7(-) и 7(+),
 фиг. 1В - хиральная SFC хроматограмма примера 7(-),
 фиг. 1С - хиральная SFC хроматограмма примера 7(+),
 фиг. 2А - хиральная SFC хроматограмма рацемической смеси 7а(-) и 7а(+),
 фиг. 2В - хиральная SFC хроматограмма 7а(-),
 фиг. 2С - хиральная SFC хроматограмма 7а(+),
 фиг. 3А - хиральная SFC хроматограмма смеси 7b(-) и 7b(+),
 фиг. 3В - хиральная SFC хроматограмма 7b(-),
 фиг. 3С - хиральная SFC хроматограмма 7b(+),
 фиг. 4А - хиральная SFC хроматограмма смеси 7с(-) и 7с(+),
 фиг. 4В - хиральная SFC хроматограмма 7с(-),
 фиг. 4С - хиральная SFC хроматограмма 7с(+),
 фиг. 5 - диаграмма Ortep-Plot (50%) примера 8 со схемой нумерации,
 фиг. 6А - хиральная SFC хроматограмма смеси 10а и 10b,
 фиг. 6В - хиральная SFC хроматограмма 10а (изомер, элюирующийся первым),
 фиг. 6С - хиральная SFC хроматограмма 10b (изомер, элюирующийся вторым).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia) или (Ib)



где X выбран из



, соответственно;

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

R² выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членный гетероарил), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-

членный арил), C_{0-10} алкилен- OR^{11} , C_{0-10} алкилен- CO_2R^{11} , C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)NR^{11}SO_2R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- SR^{11} , C_{0-10} алкилен- SO_xR^{13} , C_{0-10} алкилен- SO_3R^{11} , C_{0-10} алкилен- $SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)R^{11}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2R^{13}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}SO_2NR^{11}R^{12}$, C_{0-10} алкилен- $NR^{11}R^{12}$, где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют 1-7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²,

R³ выбран из H, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -O-C₁₋₆алкила, -O-галоген-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила и C₃₋₆гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H,

или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, где 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O, S или N, и данный цикл не имеет заместителей или имеет 1-4 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H,

R⁴ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆ацила, C₂₋₆алкенила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈гетероциклоалкила, где алкил, ацил, алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила,

R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо выбраны из H, атома галогена, C₁₋₆алкила, NH₂, NHC₁₋₆алкила, N(C₁₋₆алкил)₂, C₀₋₆алкилен- $C(=O)NH_2$,

или R⁵ и R⁶ и R^{5'} и R^{6'} независимо вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный цикл, содержащий атомы углерода, где 1 или 2 атома углерода могут быть заменены гетероатомами, выбранными из O, S или N, где цикл не имеет заместителей или имеет 1-4 заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, оксогруппы, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, O-C₁₋₃алкила, O-галоген-C₁₋₃алкила, SO₂-C₁₋₃алкила, CO₂H,

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

R⁷ выбран из 6-членного арила и 5- или 6-членного гетероарила, где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила, O-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆гетероциклоалкила, O-C₃₋₆гетероциклоалкила, SO_y-C₁₋₆алкила, CO₂H, C(=O)O-C₁₋₆алкила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, O-(6-10-членный арил) и O-(5-10-членный гетероарил), где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹², SO_y-C₁₋₆алкила, SO_y-галоген-C₁₋₆алкила, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²,

R⁸ выбран из H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членный гетероарил), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членный арил), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO_x-R¹³, C₀₋₁₀алкилен-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-NR¹¹R¹², где алкил, алкенил, алкинил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил не имеют заместителей или имеют 1-7 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из оксогруппы, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆алкилен-OR¹¹, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, атома галогена, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀циклоалкила, O-C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, O-C₃₋₁₀гетероциклоалкила и NR¹¹R¹²,

R⁹ выбран из C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀циклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₀₋₁₀алкилен-(5-10-членный гетероарил), C₀₋₁₀алкилен-(6-10-членный арил), C₀₋₁₀алкилен-OR¹¹, C₀₋₁₀алкилен-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀алкилен-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀алкилен-

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

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

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

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

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

n выбран из 0 и 1,

x независимо выбран из 1 и 2,

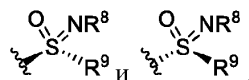
y независимо выбран из 0, 1 и 2,

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

или его фармацевтически приемлемая соль,

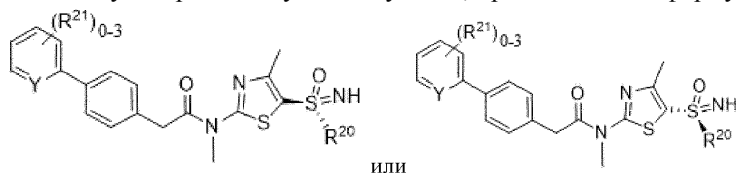
и где для любого от R^1 до R^{13} термин "гетероциклоалкил" означает насыщенное или частично ненасыщенное 3-10-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, и S, и термин "гетероарил" означает 5-10-членную моно- или бициклическую гетероароматическую циклическую систему,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

2. Соединение по п.1, где X выбран из



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

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, представленное формулой

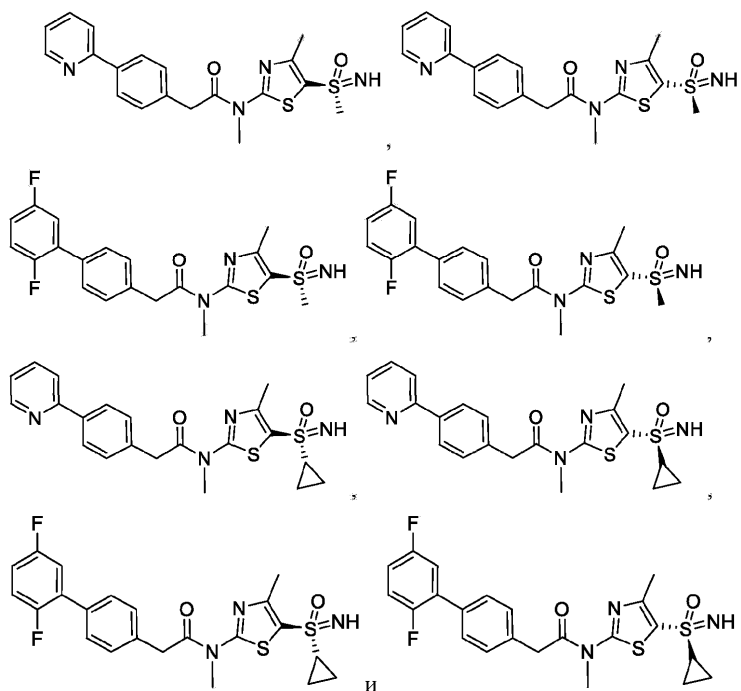


где R^{20} выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где алкил и циклоалкил незамещенные или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F или Me,

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

Y выбран из атома азота или углерода.

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



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

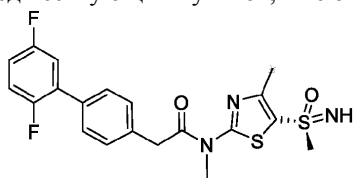
(-)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонимидоил)тиазол-2-ил)-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)ацетамид,

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

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

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

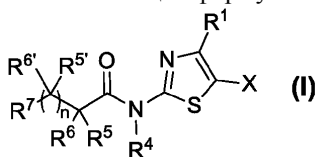
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Способ получения стереомерно чистых соединений формулы (Ia) или (Ib) по любому из предшествующих пунктов,

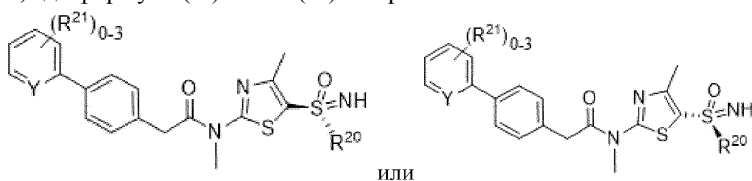
из смеси стереоизомеров, представленных общей формулой (I)



путем разделения и выделения соединений формулы (Ia) или (Ib), с применением ВЭЖХ на хиральной колонке,

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

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



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

10. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного лекарственного средства.

11. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного лекарственного

средства при лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями.

12. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного лекарственного средства при лечении или профилактике заболевания или нарушения, вызванного вирусными инфекциями, причиной которых являются вирусы дикого типа или генетически модифицированные вирусы, нуклеиновые кислоты которых кодируют геликазу и/или праймазу, где вирус чувствителен к указанным соединениям, механизм действия которых направлен на геликазу и/или праймазу.

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

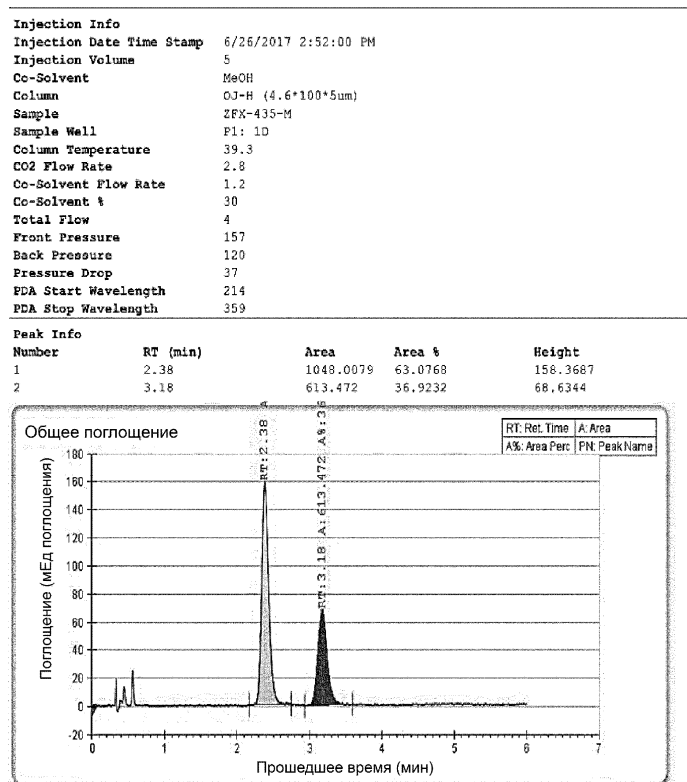
14. Применение по п.13, где заболевание или нарушение вызвано вирусными инфекциями, причиной которых является вирус простого герпеса.

15. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного лекарственного средства при лечении или профилактике нейродегенеративных заболеваний, вызванных вирусами.

16. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве противовирусного лекарственного средства при лечении или профилактике герпетических инфекций, инфекции простого герпеса, у пациентов, демонстрирующих лабиальный герпес, генитальный герпес и кератит, связанный с герпесом, у пациентов с болезнью Альцгеймера, энцефалитом, пневмонией, гепатитом или распространением вируса, у пациентов с подавленной иммунной системой, онкологических больных, пациентов с генетическим или наследственным иммунодефицитом, пациентов после трансплантаций, у новорожденных и младенцев, у пациентов с положительным герпесом, для подавления рецидива или распространения вируса при супрессивной терапии, а также у пациентов, резистентных к нуклеозидной противовирусной терапии, к ацикловиру, пенцикловиру, фамцикловиру, ганцикловиру, валацикловиру и/или фоскарнету или цидофовиру.

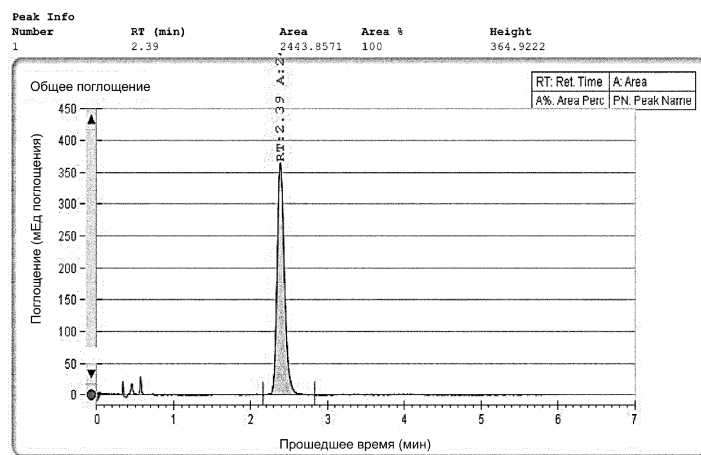
17. Применение по п.16, где нейродегенеративные заболевания выбраны из болезни Альцгеймера, пациенты с подавленной иммунной системой выбраны из пациентов со СПИДом, пациенты с положительным герпесом являются пациентами с положительным результатом простого герпеса, и где пациенты, которые резистентны к нуклеозидной противовирусной терапии, к ацикловиру, пенцикловиру, фамцикловиру, ганцикловиру, валацикловиру и/или фоскарнету или цидофовиру, выбраны из пациентов с положительным герпесом и пациентов с положительным результатом простого герпеса.

18. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусной активностью, содержащая одно или больше соединений по любому из пп.1-7 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или вспомогательное вещество.

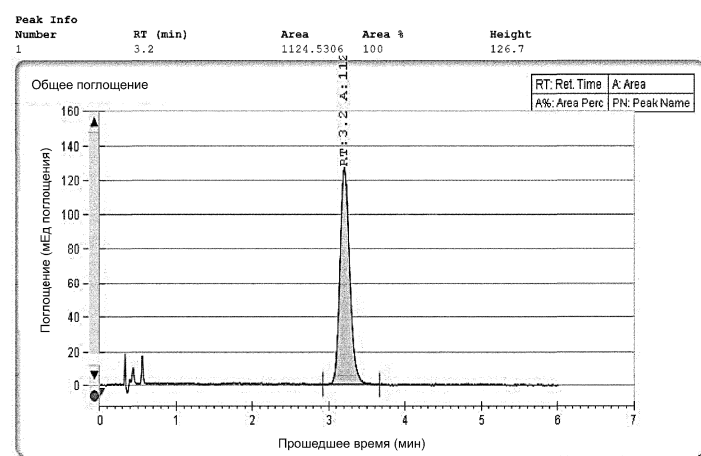


Фиг. 1А

041561

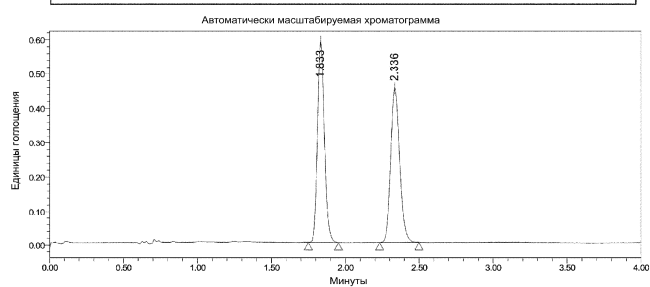


Фиг. 1В

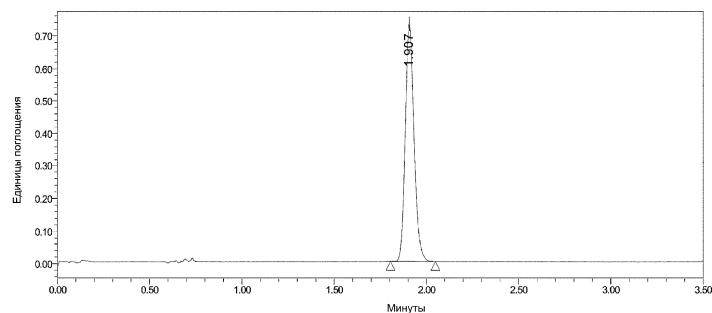


Фиг. 1С

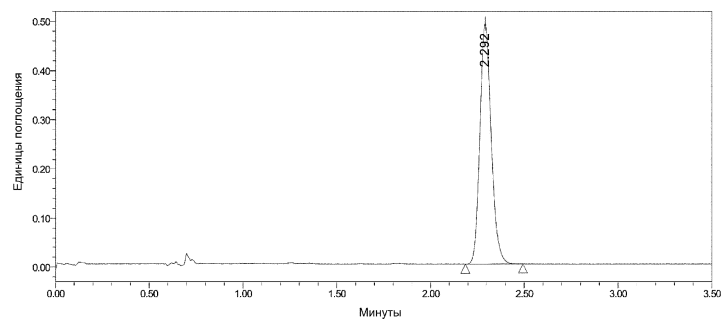
Column:	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
Co_Solvent:	EtOH/ACN
Column_Temperature:	35
Co_Solvent%:	35
Back_Pressure:	2000psi
Flow_rate:	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.:	PDA 280.6 nm (210-400)nm
PDA_Start_Wavelength:	200 nm
PDA_Stop_Wavelength:	400 nm



Фиг. 2А

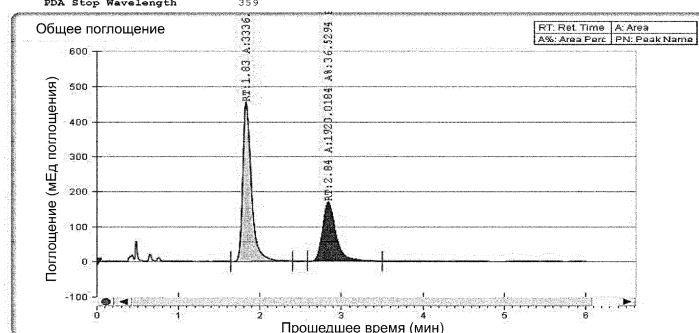


Фиг. 2В

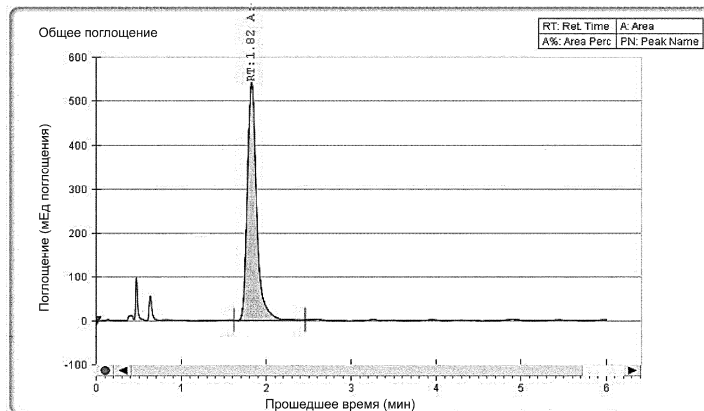


Фиг. 2С

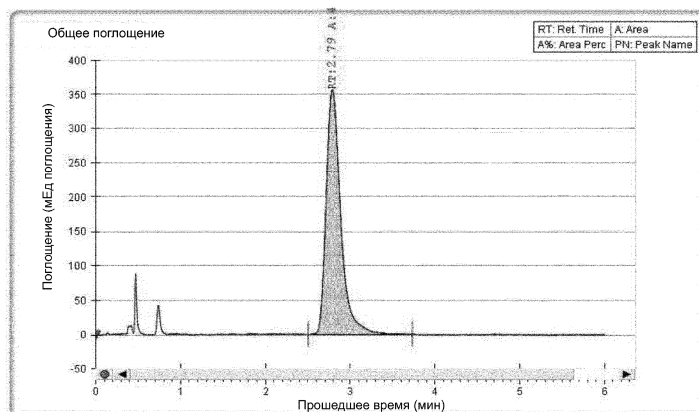
Co-Solvent IPA:ACN=3:2
 Column ODS-H 100*4.6mm 5um
 Sample CD-NIX
 Sample Well P1: 3C
 Column Temperature 39.9
 CO2 Flow Rate 2.2
 Co-Solvent Flow Rate 1.8
 Co-Solvent 9
 Total Flow 4
 Front Pressure 156
 Back Pressure 117
 Pressure Drop 39
 PDA Start Wavelength 214
 PDA Stop Wavelength 359



Фиг. 3А

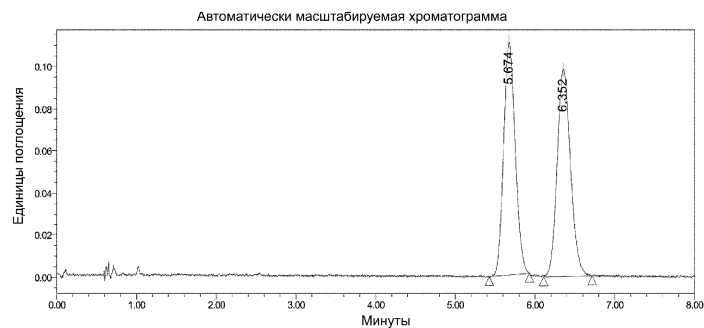


Фиг. 3В

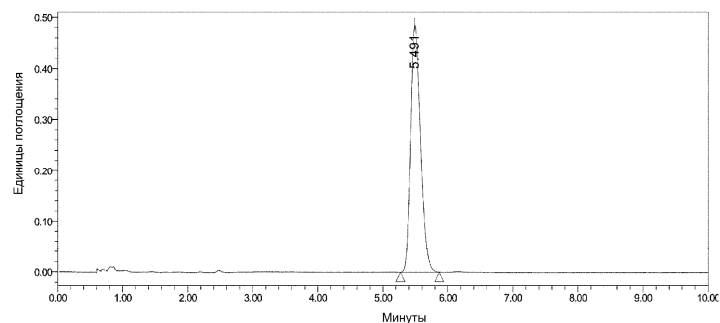


Фиг. 3С

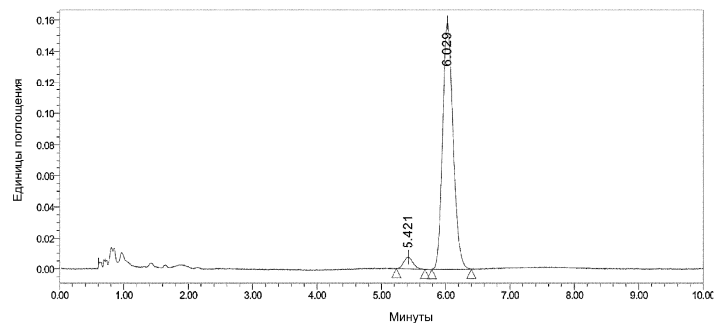
Column:	CHIRALCEL OD-3(4.6*100mm,3um)
Co_Solvent:	ACN/MeOH(1:1)
Column_Temperature:	35
Co_Solvent%:	30
Back_Pressure:	2000psi
Flow_rate:	2mL/min
Proc. Chnl. Descr.:	PDA 280.0 nm (200-600)nm
PDA_Start_Wavelength:	200 nm
PDA_Stop_Wavelength:	400 nm



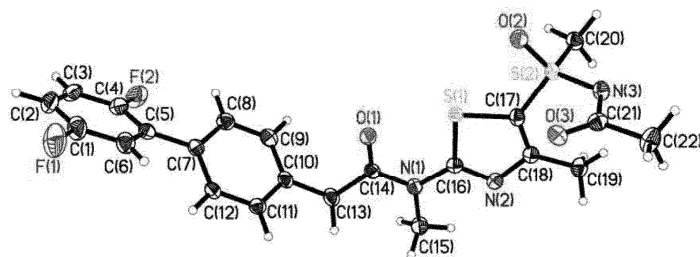
Фиг. 4А



Фиг. 4В



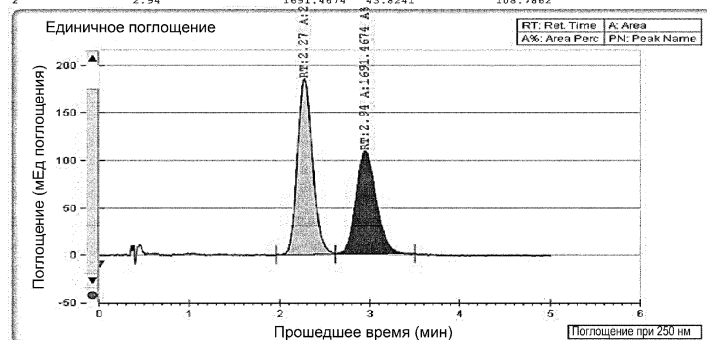
Фиг. 4С



Фиг. 5

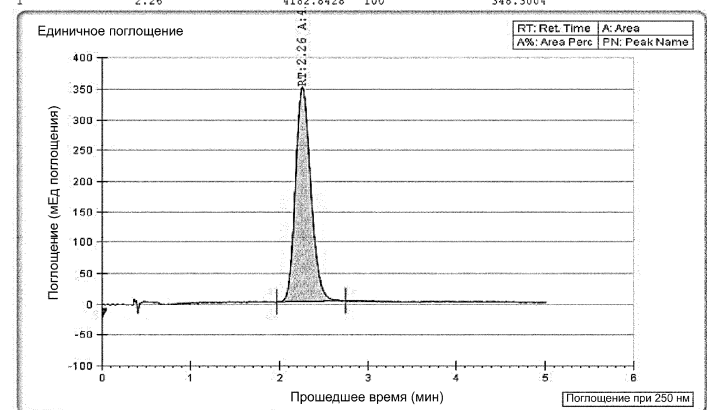
Injection Info
Injection Date Time Stamp 6/2/2018 9:14:15 AM
Injection Volume 5
Co-Solvent IPA
Column O2-H (4.6*100*5um)
Sample LCL-451-mix
Sample Well P1: 7F
Column Temperature 40.3
CO2 Flow Rate 2.2
Co-Solvent Flow Rate 1.8
Co-Solvent % 45
Total Flow 4
Front Pressure 162
Back Pressure 119
Pressure Drop 43
PDA Start Wavelength 214
PDA Stop Wavelength 359

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



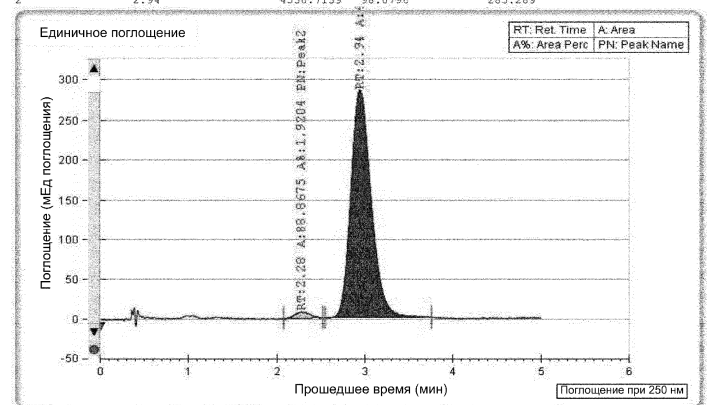
Фиг. 6А

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



Фиг. 6В

Peak Number	RT (min)	Area	Area %	Height
1	2.26	88.8675	1.9204	7.3958
2	2.94	4538.7139	98.0796	285.289



Фиг. 6С



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2