

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290157 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.23

(22) Дата подачи заявки
2020.06.25

(51) Int. Cl. C07D 207/09 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)
C07C 237/32 (2006.01)
C07C 237/42 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

(31) 19305858.3

(32) 2019.06.26

(33) EP

(86) PCT/EP2020/067939

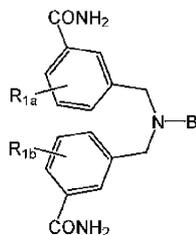
(87) WO 2020/260526 2020.12.30

(71) Заявитель:
ЭНИО ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:
Мельдрем Эрик (CH), Мэйчин Питер (GB), Де Шассе Бенуа (FR), Кузен Дэвид (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новому классу производных третичных аминов формулы (I) и их применению для лечения вирусных инфекций, в частности респираторных вирусных инфекций. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединения формулы (I).



A1

202290157

202290157

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572377EA/072

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к производным третичных аминов и их применению для лечения вирусной инфекции, в частности к производным третичных аминов и их применению для лечения вирусной инфекции, в частности респираторной вирусной инфекции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирусы - это небольшие инфекционные частицы, которые размножаются только внутри живых клеток других организмов. Они могут поражать все виды жизненных форм - от животных и растений до микроорганизмов, включая бактерии и археобактерии. Среди них, как известно, более 400 видов вирусов являются причиной заболеваний человека, многие из которых приводят к серьезным патологиям и в конечном итоге к смерти. В частности, в 2012 году вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был классифицирован как шестая среди основных причин смерти во всем мире с 1,5 миллионами смертей в год (WHO, Fact sheet № 310, 2014). Вирусы сезонного гриппа вызывают грипп, который поражает примерно 20% населения земного шара и является причиной от 250000 до 500000 смертей в год (WHO, Fact sheet № 211, 2014). Гепатиты В и С являются причиной примерно 1,4 миллиона смертей в год, а вирусы папилломы человека являются причиной рака шейки матки, второго по распространенности вида онкологического заболевания у женщин во всем мире, который вызвал 270000 смертей в 2012 году (WHO, Fact sheets, 2016).

Еще одним особенно серьезным вирусом является респираторно-синцитиальный вирус человека (human respiratory syncytial virus - HRSV), который вызывает респираторные инфекции, особенно в младенческом и детском возрасте. К возрасту 1 года 60-70% детей инфицированы вирусом HRSV. Осложнениями, связанными с HRSV, являются, например, бронхолит, пневмония, повторяющиеся респираторные инфекции и отит.

Поскольку вирусы используют для репликации жизненно важные метаболические пути в клетках-хозяевах, их трудно устранить без использования лекарств, которые оказывают токсическое воздействие на клетки-хозяева в целом. Наиболее эффективными подходами к борьбе с вирусными заболеваниями являются вакцинации для обеспечения иммунитета к инфекции и противовирусные препараты, которые селективно препятствуют репликации вируса. Вакцины очень эффективны для профилактического применения против устойчивых вирусов. Однако вакцины ограниченно применимы при лечении пациента, который уже инфицирован. Их также трудно успешно применять против быстро мутирующих вирусов, и в этих случаях могут быть особенно полезны противовирусные лекарственные средства.

Противовирусные лекарственные средства представляют собой класс лекарственных средств, которые используются специально для лечения вирусных инфекций. Противовирусные лекарственные средства не уничтожают патогенные микроорганизмы-мишени, но подавляют их развитие. Противовирусные лекарственные средства могут быть нацелены на любую стадию жизненного цикла вируса: прикрепление к клетке-хозяину, высвобождение вирусных генов и, возможно, ферментов в клетку-хозяина, репликация вирусных компонентов с использованием механизма клетки-хозяина, сборка вирусных компонентов в полноценные вирусные частицы и высвобождение вирусных частиц для заражения новых клеток-хозяев. Наиболее распространенными противовирусными лекарственными средствами являются аналоги нуклеозидов, блокирующие репликацию вирусов. Большинство противовирусных лекарственных средств используются для лечения специфических вирусных инфекций, в то время как противовирусные лекарственные средства широкого спектра действия эффективны против широкого спектра вирусов.

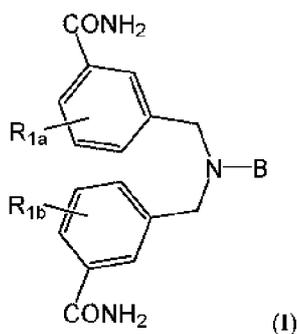
Коммерчески доступным противовирусным лекарственным средством для предотвращения HRSV является паливизумаб, представляющий собой моноклональное антитело. Паливизумаб вводится ежемесячными инъекциями непосредственно перед сезоном респираторно-синцитиального вируса (respiratory syncytial virus - RSV), и эта профилактика обычно продолжается в течение нескольких месяцев, обычно в течение пяти месяцев. Однако стоимость паливизумаба ограничивает его применение во многих частях мира. На сегодняшний день для лечения RSV используются адреналин, бронходилататоры, стероиды, антибиотики, рибавирин. Однако их применение ограничено вспомогательными мерами и не приносит реальной пользы субъекту.

Таким образом, в настоящее время существует острая потребность в разработке новых противовирусных лекарственных средств, и в частности противовирусных лекарственных средств против HRSV. Кроме того, появление резистенции к лекарственным средствам серьезно ограничивает применение противовирусных лекарственных средств и определяет настоятельную потребность в разработке новых противовирусных лекарственных средств против резистентных форм вирусов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как показано с помощью примеров, авторы изобретения продемонстрировали терапевтический потенциал соединений формулы (I) по настоящему изобретению. Точнее, указанные соединения проявляют эффективность против респираторно-синцитиального вируса (RSV).

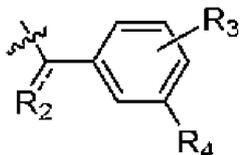
Таким образом, целью настоящего изобретения является соединение формулы (I):



где

R_{1a} и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой; и

B выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



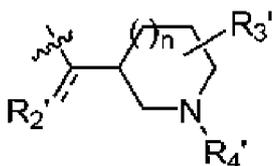
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R_3 и R_4 вместе образуют гетероциклоалкил или гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота;



где

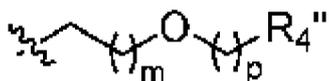
n представляет собой 0 или 1,

R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно

замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и



где

m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

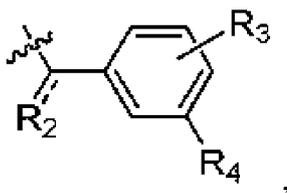
и его стереоизомеры и фармацевтические соли.

В предпочтительном варианте осуществления формулы (I) R_{1a} и R_{1b} являются идентичными. В более предпочтительном варианте осуществления формулы (I) R_{1a} и R_{1b} представляют собой водород или галоген, предпочтительно водород.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления формулы (I) R_2 или R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления формулы (I) R_3 или R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, (C_1-C_3) алкилокси.

В одном конкретном варианте осуществления формулы (I) В представляет собой:



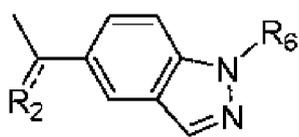
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила, предпочтительно метила, причем указанный (C_1-C_3) алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкилокси, предпочтительно метокси, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, предпочтительно водород.

В еще одном конкретном варианте осуществления формулы (I) В представляет собой:

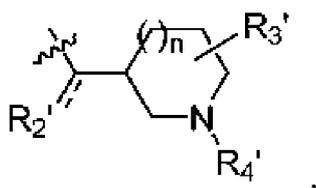


где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила, предпочтительно представляет собой метил, причем указанный (C_1-C_3) алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_6 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В еще одном дополнительном конкретном варианте осуществления формулы (I) В представляет собой



где

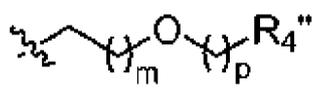
n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

R_2' представляет собой водород,

R_3' представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В еще одном конкретном варианте осуществления формулы (I) В представляет собой



где

m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и $m+p=2$, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений конкретных формул, которые определены в настоящем описании.

Другим предметом настоящего изобретения является соединение формулы (I), которое определено выше, для применения в качестве лекарственного средства. Еще одним предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), которое определено выше, и приемлемый фармацевтический эксципиент. В еще одном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в лечении вирусной инфекции.

Предпочтительно, вирусная инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию. Более предпочтительно, респираторная вирусная инфекция вызвана респираторно-синцитиальным вирусом человека.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигуры 1-20: жизнеспособность клеток (в %), инфицированных RSV, после лечения соответствующими соединениями по настоящему изобретению (А) и неинфицированных клеток (В) (соединение № 1, фигуры 1А и 1В; соединение № 2, фигуры 2А и 2В; соединение № 3, фигуры 3А и 3В; соединение № 4, фигуры 4А и 4В; соединение № 5, фигуры 5А и 5В; соединение № 6, фигуры 6А и 6В; соединение № 7, фигуры 7А и 7В; соединение № 8, фигуры 8А и 8В; соединение № 9, фигуры 9А и 9В; соединение № 10, фигуры 10А и 10В; соединение № 11, фигуры 11А и 11В; соединение № 12, фигуры 12А и 12В; соединение № 13, фигуры 13А и 13В; соединение № 14, фигуры 14А и 14В; соединение № 15, фигуры 15А и 15В; соединение № 16, фигуры 16А и 16В; соединение № 17; фигуры 17А и 17В; соединение № 18, фигуры 18А и 18В, соединение № 19, фигуры 19А и 19В; соединение № 20, фигуры 20А и 20В).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Далее описаны значения некоторых терминов, используемых в настоящем описании.

Термины, которые приводятся в настоящем описании с префиксами, такими как, например, C_1 - C_3 , могут также использоваться с префиксами с меньшим количеством атомов углерода, таким как C_1 - C_2 . Если, например, используется префикс « C_1 - C_3 », он означает, что соответствующая углеродная цепь может включать от 1 до 3 атомов углерода, в частности 1, 2 или 3 атома углерода. Если, например, используется префикс « C_1 - C_3 », это означает, что соответствующая углеводородная цепь может включать от 1 до 3 атомов углерода, в частности 1, 2 или 3 атома углерода.

Термин «алкил» относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической группе. Точнее, термин «(C_1 - C_3)алкил» означает метил, этил, пропил или изопропил. В предпочтительном варианте осуществления «алкил» представляет собой метил.

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к алкильной группе, которая определена выше, соединенной с молекулой -О- (простой эфирной) связью. (C_1 - C_3)алкокси включают метокси, этокси, пропилокси и изопропилокси. В предпочтительном варианте осуществления «алкокси» или «алкилокси» представляет собой метокси.

Термин «циклоалкил» соответствует насыщенной или ненасыщенной моно-, би- или трициклической алкильной группе, включающей от 3 до 20 атомов углерода. Он также включает конденсированные, мостиковые или спиро-соединенные циклоалкильные группы. Термин «циклоалкильные» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «гетероциклоалкильная» относится к насыщенной или ненасыщенной

циклоалкильной группе, которая определена выше, дополнительно включающей по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы, предпочтительно по меньшей мере один атом азота. Он также включает конденсированные, мостиковые или спиро-соединенные гетероциклоалкильные группы. Типичные примеры гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения указанным перечнем, 3-диоксолан, бензо[1,3]диоксолил, азетидинил, оксетанил, пиразолинил, пиранил, тиоморфолинил, пиразолидинил, пиперидил, пиперазинил, 1,4-диоксанил, имидазолинил, пирролинил, пирролидинил, пиперидинил, имидазолидинил, морфолинил, 1,4-дитианил, пирролидинил, оксозолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и тетрагидротииофенил. В предпочтительном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой пирролидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиперидинил или пиперазинил.

Термин «арил» соответствует моно- или бициклическим ароматическим углеводородам, содержащим от 6 до 12 атомов углерода. Например, термин «арил» включает фенил, бифенил или нафтил. В предпочтительном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

Термин «гетероарил», когда используется в настоящем описании, относится к ароматической, моно- или полициклической группе, включающей от 5 и 14 атомов и по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы. Примеры такой моно- и полициклической гетероарильной группы могут включать пиридинил, тиазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталинил, индолил, индолинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, триазилил, тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, индолинил, изоиндолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензоизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензотиенил, бензотиазолил, изатинил, дигидропиридил, пиримидинил, с-триазилил, оксазолил, или тиофуранил. В предпочтительном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, триазилил, индазолил, более предпочтительно индазолил.

Термин «галоген» относится к атому фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно представляет собой фтор.

Выражение «замещенный по меньшей мере» означает, что радикал является замещенным одной или несколькими группами из указанного перечня.

Выражение «необязательно замещенный» означает, без какого бы то ни было уточнения, необязательно замещенный гидроксильной группой, галогеном, (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно атомом фтора, или (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно одним атомом фтора.

Термин «стереоизомеры» означает изомерные соединения, у которых молекулярная формула и последовательность связанных атомов являются одинаковыми, но различаются 3D-пространственные ориентации их атомов в пространстве. Стереоизомеры включают энантимеры, диастереоизомеры, цис-транс и E-Z изомеры, конформационные изомеры и аномеры. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения стереоизомеры включают диастереоизомеры и энантимеры.

Термин «фармацевтические соли» включает соли как неорганических, так и органических кислот. Типичные примеры подходящих неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, иодистоводородную, фосфорную и т.п. кислоты. Типичные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, циннамовую, лимонную, фумаровую, малеиновую, метансульфоновую и т.п. кислоты. Дополнительные примеры фармацевтических неорганических или органических кислотно-аддитивных солей представлены в публикации *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2; и в справочнике *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* edited by P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth 2002. В предпочтительном варианте осуществления соль выбрана из группы, состоящей из малеата, гидрохлорида, гидробромида и метансульфоната. Термин «фармацевтические соли» также включают соли как неорганических, так и органических оснований. Типичные примеры соли подходящих неорганических оснований включают соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, такую как соль кальция или магния, или аммониевую соль. Типичные примеры подходящих солей с органическим основанием включают, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином. В предпочтительном варианте осуществления соль выбрана из группы, состоящей из натриевой и калиевой солей.

Термины «лечение», «лечить» или «лечащий», когда используются в настоящем описании, относятся к любому действию, направленному на улучшение состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предотвращение, профилактика и замедление развития заболевания, в частности вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с ним. В других вариантах осуществления этот термин относится к снижению до минимума распространения или прогрессирования заболевания в результате введения одного или нескольких терапевтических средств субъекту с таким заболеванием.

Термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», когда используются в настоящем описании, являются взаимозаменяемыми и относятся к животному,

предпочтительно млекопитающему, еще более предпочтительно к человеку, включая взрослого, ребенка, новорожденного и человека на внутриутробной стадии развития. Однако термин «субъект» также может относиться к животным кроме человека, в частности млекопитающим, таким как собаки, кошки, лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы и нечеловекообразные обезьяны и т.п.

Термины «величина», «количество» и «доза» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и могут относиться к абсолютному количественному определению действующего вещества.

Термин «активное начало», «активный ингредиент» и «активный фармацевтический ингредиент», когда используются в настоящем описании, являются эквивалентными и относятся к компоненту фармацевтической композиции, обладающему терапевтическим эффектом.

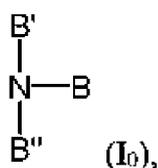
Термин «терапевтический эффект», когда используется в настоящем описании, относится к эффекту, вызванному активным ингредиентом или фармацевтической композицией по настоящему изобретению, которые способны предотвратить или отсрочить появление или развитие заболевания или расстройства или вылечить или ослабить последствия заболевания или расстройства.

Термин «эффективное количество», когда используется в настоящем описании, относится к количеству активного ингредиента или фармацевтической композиции, которое предотвращает, устраняет или снижает вредное воздействие заболевания, в частности инфекционного заболевания. Очевидно, что количество, подлежащее введению, может подбираться специалистом в данной области в соответствии с субъектом, подлежащим лечению, природой заболевания и т.д. В частности, дозы и схема введения могут зависеть от природы, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, от массы тела, возраста и общего состояния здоровья пациента, подлежащего лечению, а также от мнения лечащего врача.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к любому ингредиенту, кроме активных ингредиентов, который присутствует в фармацевтической композиции. Его добавление может быть направлено на придание определенной консистенции или других физических и вкусовых свойств конечному продукту. Фармацевтически приемлемый эксципиент должен не вступать в какое-либо взаимодействие, в частности химическое, с активными ингредиентами.

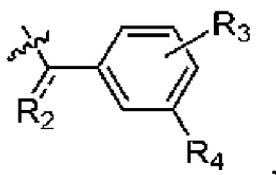
Соединения

В настоящем документе раскрываются соединения представленной далее формулы (I₀):



где

B , B' и B'' независимо выбраны из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



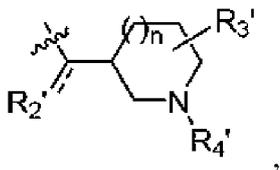
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R_3 и R_4 вместе образуют гетероциклоалкил или гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота;



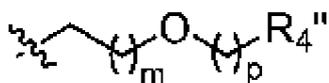
где

n представляет собой 0 или 1,

R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкил, и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и



где

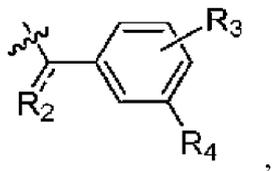
m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и

R_4'' представляет собой $-\text{CONHR}_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил;

и их стереоизомеры и фармацевтические соли.

В конкретном аспекте соединения представляют собой соединения формулы (I₀), где

B' и B'' независимо представляют собой:



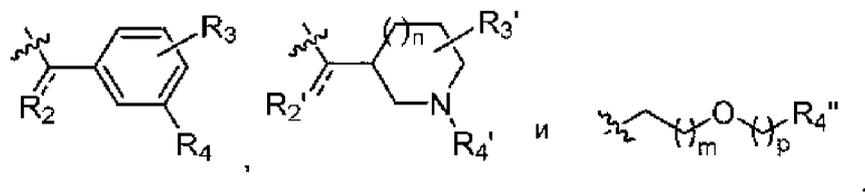
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси, причем указанные $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси, причем указанные $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

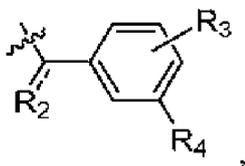
R_4 представляет собой $-\text{CONHR}_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил; и

B' выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



где R_2 , R_3 , R_4 , R_2' , R_3' , R_4' , R_4'' , n , m и p принимают значения, которые определены в описании, включая конкретные и предпочтительные варианты осуществления.

В предпочтительном аспекте B' и B'' представляют собой:



где

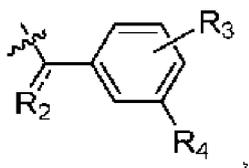
R_2 представляет собой водород,

R_3 представляет собой водород или галоген, такой как фтор, и

R_4 представляет собой $-\text{CONHR}_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил, предпочтительно водород.

В более предпочтительном аспекте формулы (I₀) B' и B'' являются идентичными.

В еще более предпочтительном аспекте формулы (I₀) В' и В'' являются идентичными и представляют собой:



где

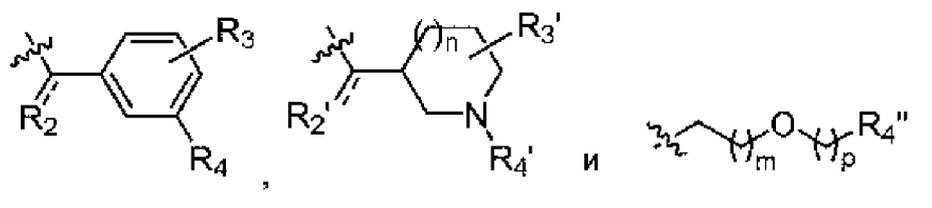
R₂ представляет собой водород,

R₃ представляет собой водород или галоген, такой как фтор, предпочтительно фтор,

и

R₄ представляет собой -CONHR₅ группу, в которой R₅ представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, предпочтительно водород; и

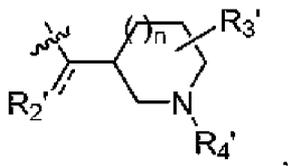
В выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



где R₂, R₃, R₄, R₂', R₃', R₄', R₄'', n, m и p принимают значения, которые определены в описании, включая конкретные и предпочтительные варианты осуществления.

В еще одном конкретном аспекте соединения представляют собой соединения формулы (I₀), где

В' и В'' независимо представляют собой:



где

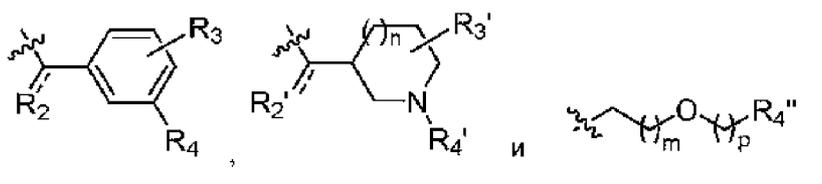
n представляет собой 0 или 1,

R₂' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкилокси, причем указанные (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R₃' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкилокси, причем указанные (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

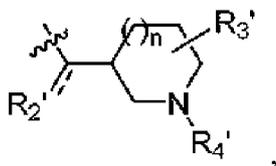
R₄' представляет собой водород или -CONHR₅' группу, в которой R₅' представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил; и

В выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



где $R_2, R_3, R_4, R_2', R_3', R_4', R_4''$, n, m и p принимают значения, которые определены в описании, включая конкретные и предпочтительные варианты осуществления.

В предпочтительном аспекте B' и B'' представляют собой



где

n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

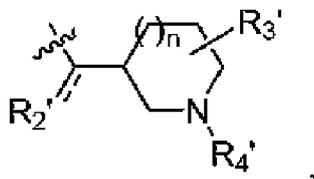
R_2' представляет собой водород,

R_3' представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор, и

R_4' представляет собой водород или $-\text{CONHR}_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В более предпочтительном аспекте формулы (I_0) B' и B'' являются идентичными.

В еще более предпочтительном аспекте формулы (I_0) B' и B'' являются идентичными и представляют собой:



где

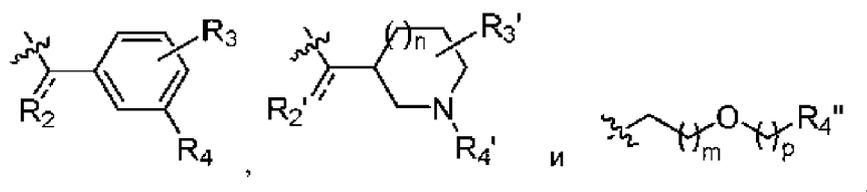
n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

R_2' представляет собой водород

R_3' представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор, и

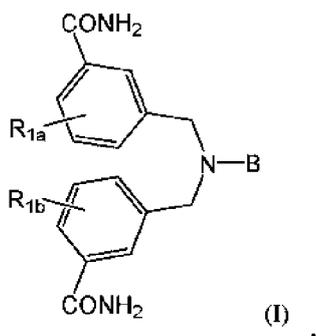
R_4' представляет собой водород или $-\text{CONHR}_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и

B' выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



где $R_2, R_3, R_4, R_2', R_3', R_4', R_4''$, n, m и p принимают значения, которые определены в описании, включая конкретные и предпочтительные варианты осуществления.

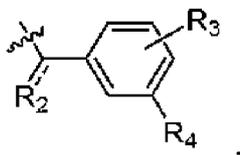
В соответствии с настоящим изобретением соединение представлено приведенной далее формулой (I):



где

R_{1a} и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой; и

B выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



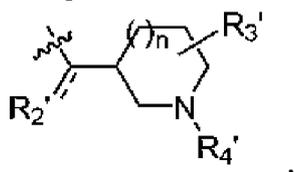
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R_3 и R_4 вместе образуют гетероциклоалкил или гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота;



где

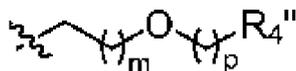
n представляет собой 0 или 1,

R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной

гидроксильной группой,

R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и



где

m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

и его стереоизомеры и фармацевтические соли.

В соответствии с настоящим изобретением R_{1a} и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой. (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) алкилокси, необязательно замещенные по меньшей мере одним атомом галогена, обычно обозначаются как группы $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCH_2F$. (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одной гидроксильной группой, обычно обозначается группами $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$ или $-CH_2CH_2CH_2OH$. В частности, термин « R_{1a} и R_{1b} являются идентичными или эквивалентными» означает, что R_{1a} и R_{1b} представляют одинаковую химическую группу. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R_{1a} и R_{1b} являются идентичными. Они выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой. В предпочтительном варианте осуществления R_{1a} и R_{1b} , идентичные или разные, представляют собой водород, галоген, такой как фтор, или (C_1-C_3) алкилокси, такой как метокси. В более предпочтительном варианте осуществления R_{1a} и R_{1b} , идентичные или разные, представляют собой водород или галоген, такой как фтор. В более предпочтительном варианте осуществления R_{1a} и R_{1b} являются идентичными и представляют собой водород или фтор, предпочтительно водород. В конкретном аспекте R_{1a} и R_{1b} находятся в мета- или пара-положении. В конкретном аспекте R_{1a} и R_{1b} оба находятся в пара-положении.

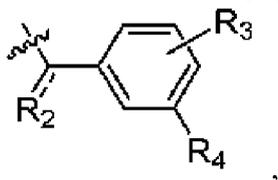
В соответствии с настоящим изобретением R_2 или R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила, необязательно замещенного по

меньшей мере одной гидроксильной группой. В конкретном варианте осуществления R_2 или R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, метила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой, и кислорода. В конкретном аспекте связь представляет собой двойную связь, где R_2 или R_2' представляет собой кислород, и одинарную связь, где R_2 или R_2' представляет собой водород или метил, необязательно замещенный по меньшей мере одной гидроксильной группой. В предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой водород, метил, кислород, метил, замещенный гидроксильной группой ($-\text{CH}_2\text{OH}$). В еще одном предпочтительном варианте осуществления R_2' представляет собой водород.

В соответствии с настоящим изобретением R_3 или R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси. В конкретном варианте осуществления R_3 или R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метокси, предпочтительно представляет собой водород. В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой водород или метокси. В еще одном предпочтительном варианте осуществления R_3' представляет собой водород или фтор. В одном аспекте R_3 находится в пара-положении. В другом аспекте R_3 находится в мета-положении.

В соответствии с настоящим изобретением R_4 , R_4' и R_4'' представляют собой соответственно $-\text{CONHR}_5$, $-\text{CONHR}_5'$ и $-\text{CONHR}_5''$ группу, в которой R_5 , R_5' и R_5'' представляют собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил, предпочтительно водород или метил, более предпочтительно водород.

В соответствии с конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения, в частности в соединении формулы (I), В представляет собой:



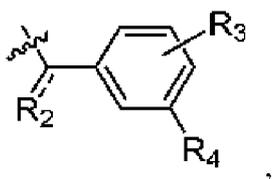
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси, причем указанные $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси, причем указанные $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4 представляет собой $-\text{CONHR}_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил.

Предпочтительно, В представляет собой:



где

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода и (C₁-C₃)алкила, предпочтительно представляет собой метил, причем указанный (C₁-C₃)алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой,

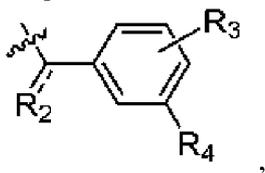
R₃ представляет собой водород, (C₁-C₃)алкилокси, предпочтительно метокси, или галоген, предпочтительно фтор, и

R₄ представляет собой -CONHR₅ группу, в которой R₅ представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, такой как метил, предпочтительно водород.

Предпочтительное соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I), в котором

R_{1a} и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и галогена, предпочтительно фтора; и

В представляет собой:



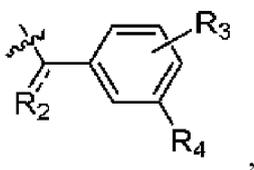
где:

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, метила, необязательно замещенного гидроксильной группой,

R₃ представляет собой метокси или водород, и

R₄ представляет собой -CONHR₅ группу, в которой R₅ представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил, предпочтительно метил.

В соответствии с еще одним конкретным вариантом осуществления В представляет собой:

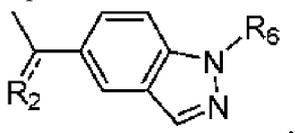


где

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкилокси, причем указанные (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R₃ и R₄ вместе образуют гетероциклоалкил или гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота.

Предпочтительно, В представляет собой:



где

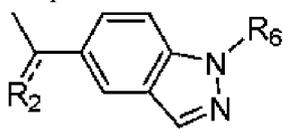
R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C₁-C₃)алкила, предпочтительно метила, причем указанный (C₁-C₃)алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R₆ представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил.

Предпочтительное соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I), в котором

R_{1a} и R_{1b} представляют собой водород,

В представляет собой

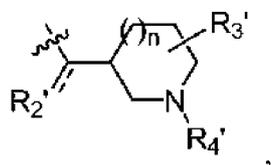


где

R₂ представляет собой водород, и

R₆ представляет собой водород.

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления В представляет собой:



где

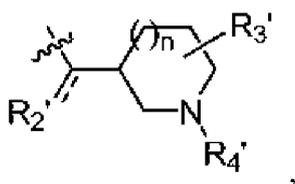
n представляет собой 0 или 1,

R₂' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкилокси, причем указанные (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R₃' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C₁-C₃)алкила и (C₁-C₃)алкилокси, причем указанные (C₁-C₃)алкил и (C₁-C₃)алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R₄' представляет собой водород или -CONHR₅' группу, в которой R₅' представляет собой водород или (C₁-C₃)алкил.

Предпочтительно, В представляет собой:



где

n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода и (C_1-C_3) алкила, предпочтительно метила, причем указанный (C_1-C_3) алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой, более предпочтительно R_2' представляет собой водород,

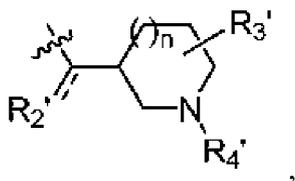
R_3' представляет собой водород, (C_1-C_3) алкилокси, такой как метокси, или галоген, предпочтительно фтор, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, предпочтительно метил.

Предпочтительное соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I), в котором

R_{1a} и R_{1b} представляют собой водород,

V представляет собой



где

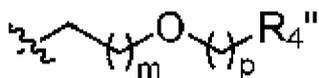
n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

R_2' представляет собой водород,

R_3' представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

В соответствии с дополнительным конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения V представляет собой:

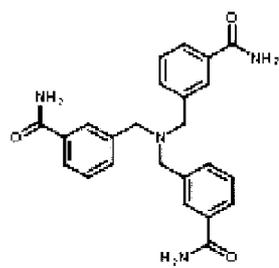


где

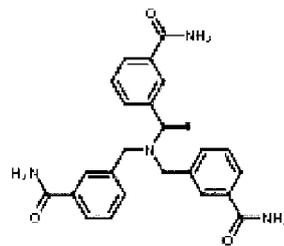
m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, предпочтительно метил.

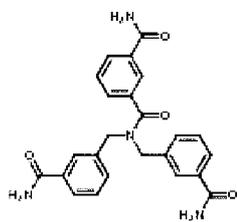
Предпочтительно, V представляет собой:



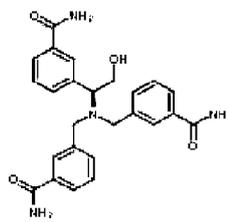
(соединение № 1),



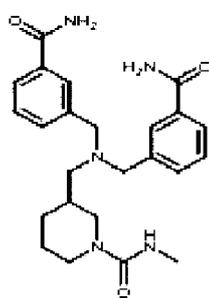
(соединение № 2),



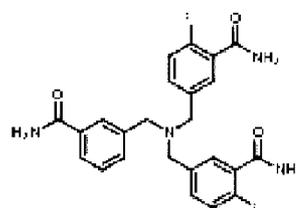
(соединение № 3),



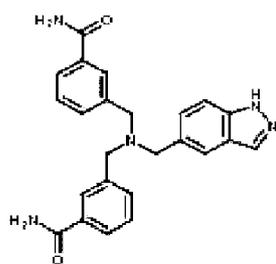
(соединение № 4),



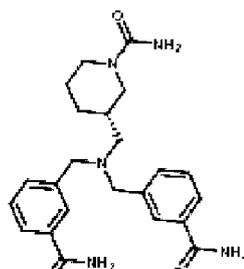
(соединение № 5),



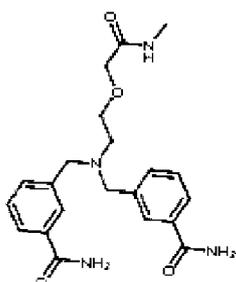
(соединение № 6),



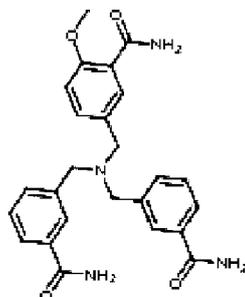
(соединение № 7),



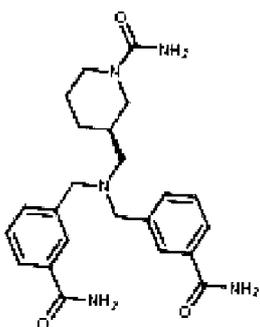
(соединение № 8),



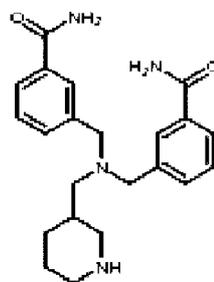
(соединение № 9),



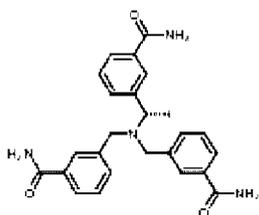
(соединение № 10),



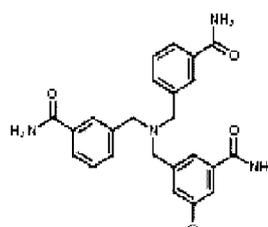
(соединение № 11),



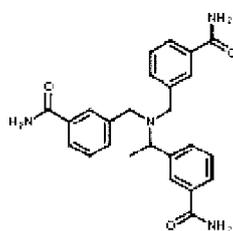
(соединение № 12),



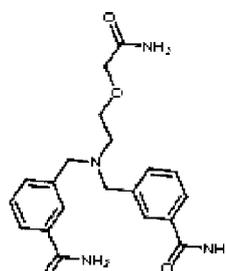
(соединение № 13),



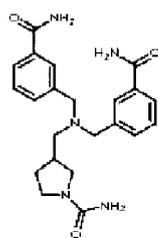
(соединение № 14),



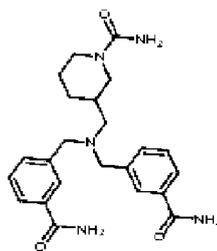
(соединение № 15),



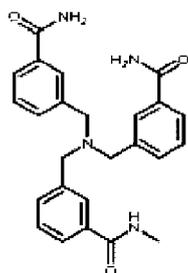
(соединение № 16)



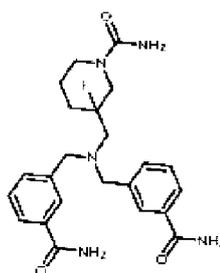
(соединение № 17),



(соединение № 18),



(соединение № 19) и



(соединение № 20).

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с химическими способами, известными специалистам в данной области техники, такими как общие методы синтеза, представленные в примерах. Таким образом, следует иметь в виду, что специалист в области органической химии может легко синтезировать соединения формулы (I), используя подходящие исходные материалы, обычные химические реакции, стандартные и описанные в научной литературе методики и условия экспериментов для синтеза соединений формулы (I).

Терапевтические применения

Как показано в примерах, авторы настоящего изобретения продемонстрировали терапевтический потенциал новых соединений по настоящему изобретению. Действительно, авторы настоящего изобретения показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают противовирусной активностью, особенно в отношении респираторно-синцитиального вируса. Кроме того, большинство соединений обладают противовирусной активностью, селективной по отношению к инфицированным клеткам. Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве лекарственного средства, в частности противовирусного средства.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, которое определено в настоящем описании, для применения в качестве лекарственного средства или фармацевтического препарата. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической или ветеринарной композиции, включающей соединение по настоящему изобретению. Предпочтительно, фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически или ветеринарно приемлемый носитель или эксципиент. Настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства или лекарственного препарата. Изобретение также относится к способу лечения заболевания у субъекта, в котором терапевтически эффективное количество нового соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, нуждающемуся в этом. Изобретение также относится к

применению нового соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного препарата. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении вирусной инфекции. Оно также относится к применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции. Оно также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, для применения в лечении вирусной инфекции. Наконец, оно относится к способу лечения вирусной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, в котором терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве противовирусного средства. Настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве инструмента исследования, особенно для изучения вирусных инфекций. Оно дополнительно включает способ блокирования вирусной инфекций для блокирования вирусной инфекции в клетке, ткани или в организме субъекта.

Вирусный возбудитель заболевания может представлять собой ДНК-вирус или РНК-содержащий вирус.

Вирусный возбудитель заболевания может быть выбран из группы, состоящей из вирусов семейств *Alphaviridae* (альфавирусы) *Flaviviridae* (флававирусы), *Hepadnaviridae* (гепаднавирусы), *Herpesviridae* (герпесвирусы), *Orthomyxoviridae* (ортомиксовирусы), *Rarovaviridae* (паповавирусы), *Paramyxoviridae* (парамиксовирусы), *Picornaviridae* (пикорнавирусы), *Polyomaviridae* (полиомавирусы), *Reoviridae* (реовирусы), *Retroviridae* (ретровирусы), *Rhabdoviridae* (рабдовирусы) и *Tobamoviruses* (тобамовирусы).

В одном варианте осуществления вирус семейства *Alphaviridae* выбран из группы, состоящей из вируса леса Бермах (*Barmah Forest virus*), вируса Мидделбурга (*Middelburg virus*), вируса Ндumu (*Ndumu virus*), вируса Бебару (*Bebaru virus*), вируса Чикунгунья (*Chikungunya virus*), вируса Майаро (*Mayaro virus*), вируса О'нионг'нионга (*O'nyong'nyong virus*), вируса реки Росса (*Ross River virus*), вируса леса Семлики (*Semliki Forest virus*), вируса Синдбиса (*Sindbis virus*), вируса Уна (*Una virus*), вируса восточного конского энцефалита, вируса Tonate, вируса венесуэльского энцефалита, вируса Кабассу (*Cabassou virus*), вирус Эверглейдеса (*Everglades virus*), вируса Моссо дас Педрас (*Mosso das Pedras virus*), вируса Мукамбо (*Mucambo virus*), вируса Пармана (*Parmana virus*), вируса Пиксуна (*Pixuna virus*), вируса Рио-Негро (*Rio Negro virus*), вируса Трокара (*Trocará virus*), вируса Аура (*Aura virus*), вируса Бабанки (*Babanki virus*), вируса Кызылагач (*Kyzylagach virus*), вируса Оккельбо (*Ockelbo virus*), вируса Ватароа (*Whataroa virus*), вируса болезни сна (*Sleeping disease virus*), вируса панкреатической болезни Самсона (*Samon pancreatic disease*

virus), вируса морского слона (Southern elephant seal virus) и вируса западного конского энцефалита (Western equine encephalitis virus); предпочтительно выбран из группы, состоящей из вируса леса Бермах, вируса Чикунгунья, вируса Майаро, вируса О'нионг'нионга, вируса Росса, вируса леса Семлики, вируса Синдбиса, вируса Уна, вируса восточного лошадиного энцефалита, Тоната вируса, вируса венесуэльского лошадиного энцефалита и вируса западного конского энцефалита.

В одном варианте осуществления вирус семейства Flaviviridae выбран из группы, состоящей из вируса лихорадки Денге, вируса гепатита С, вируса японского энцефалита, вируса Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса Зика, вируса клещевого энцефалита, вируса лесной болезни Кьясанур, вируса энцефалита долины Мюррея и вируса энцефалита Сент-Луиса.

В одном варианте осуществления вирус семейства Herpadnaviridae выбран из группы, состоящей из вируса гепатита В.

В одном варианте осуществления вирус семейства Herpesviridae выбран из группы, состоящей из вируса простого герпеса 1 (HSV-1), вируса простого герпеса 2 (HSV-2), вируса ветряной оспы (VZV), вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), розеоловируса (HHV-6A и 6B), HHV-7 и герпесвируса саркомы Капоши (KSHV).

В одном варианте осуществления вирус семейства Orthomyxoviridae выбран из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, изавируса, тогатовируса (Thogotovirus) и вируса группы Кваранта (Quarantavirus), предпочтительно выбран из группы, состоящей из вируса гриппа А и вируса гриппа В. В одном варианте осуществления вирус гриппа А выбран из группы подтипов, состоящей из H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 и H10N7.

В одном варианте осуществления вирус семейства Parovaviridae выбран из группы, состоящей из вируса папилломы человека (HPV) и вируса полиомиелита, в частности вируса обезьян 40, полиомавируса клеток Меркеля, полиомавируса Trichodysplasia spinulosa, полиомавируса ВК, полиомавируса JC и полиомавируса человека 7.

В одном варианте осуществления вирус семейства Picornaviridae выбран из группы, состоящей из афтоввируса (Aphthovirus), вирусов Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, энтеровируса (Enterovirus), Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, парэховируса (Parechovirus), вируса Piscevirus, риновируса (Rhinovirus), вирусов Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Techovirus и вируса энцефаломиелимита птиц (Tremovirus). В конкретном варианте осуществления пикорнавирус представляет собой риновирус, например риновирус А, риновирус В или риновирус С.

В одном варианте осуществления вирус семейства Retroviridae выбран из группы, состоящей из альфаретровируса (Alpharetrovirus); в частности вируса птичьего лейкоза (Avian leukosis virus) и вируса саркомы Рауса (Rous sarcoma virus); бетаретровируса (Betaretrovirus), в частности вируса опухоли молочной железы мыши; гаммаретровируса (Gammaretrovirus), в частности вируса лейкемии мыши (Murine leukemia virus) и вируса

лейкемии кошки; дельтаретровируса (Deltaretrovirus), в частности вируса лейкоза крупного рогатого скота и Т-лимфотропного вируса человека; эILONретровируса (Epsilonretrovirus), в частности вируса кожной саркомы Валли (Walleye dermal sarcoma virus); лентивируса (Lentivirus), в частности вируса иммунодефицита человека 1, вирус иммунодефицита обезьяны, вируса иммунодефицита кошачьих; спумавируса (Spumavirus), в частности вируса пеннестости обезьяны (Simian foamy virus).

В одном варианте осуществления вирус семейства Rhabdoviridae выбран из группы, состоящей из везикуловирусов, в частности вируса везикулярного стоматита, лиссавируса, вируса бешенства, эфемеровируса (Ephemerovirus), новирхаддовируса, циторхаддовируса и нуклеорхаддовируса.

В одном варианте осуществления вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из вирусов герпеса (Herpesviridae), таких как вирус ветряной оспы (Varicella zoster - VZV), вирус Эпштейна-Барр (EB), вирус герпеса типа 1 (HSV-1), герпесвируса саркомы Капоши (KSHV), мышинный вирус γ -HV68 (γ -MHV68) или цитомегаловирус человека (HCMV); гепаднавирусов (Hepadnaviridae), таких как вирус гепатита В (HBV); паповавирусов (Papovaviridae), таких как вирус папилломы человека типа 16 (HPV 16); парвовирусов (Parvoviridae), таких как человеческий парвовирус B19; полиомавирусов (Polyomaviridae), таких как вирус обезьяны 40; ретровирусов (Retroviridae), таких как вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1) или вирус иммунодефицита обезьяны типа 1 (SIV 1); ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae), таких как вирус гриппа А; флавивирусов (Flaviviridae), таких как вирус лихорадки Денге или вирус гепатита С; пикорнавирусов (Picornaviridae), таких как полиовирус (Poliovirus), вирус Коксаки В3 (CVB3) или вирус Коксаки В4 (CVB4); реовирусов (Reoviridae), таких как ротавирус; альфа-вирусов (Alphaviridae), таких как вирус Синдбис; тобамовирусов (Tobamoviruses), таких как вирус табачной мозаики (Tabacco mosaic virus); рабдовирусов (Rhabdoviridae), таких как вирус везикулярного стоматита. Более предпочтительно, вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа. Еще более предпочтительно, вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа А или В, еще более предпочтительно вирус гриппа А.

В предпочтительном варианте осуществления вирус представляет собой вирус семейства Paramyxoviridae. Вирус семейства Paramyxoviridae может быть выбран из группы, состоящей из вируса паротита (Rubulavirus), вируса кори (Morbillivirus), пневмовируса (Pneumovirus), метапневмовируса (Metapneumovirus), вирусов родов Avulavirus, Ferlavirus, Henipavirus и Respirivirus. В конкретном варианте осуществления парамиксовирус представляет собой вирус эпидемического паротита, вирус кори, вирусы парагриппа человека (HPIV), в частности HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 или HPIV-4, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), в частности респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV), вирус собачьей чумки, вирус чумы свиней (phocine distemper virus), вирус кори китообразных, вирус болезни Ньюкасла, вирус чумы, вирус Хендра и

вирус Нипах. В предпочтительном варианте осуществления вирусный возбудитель болезни представляет собой респираторно-синцициальный вирус (RSV), в частности респираторно-синцициальный вирус человека (HRSV). В предпочтительном аспекте вирус представляет собой респираторно-синцициальный вирус (RSV), в частности респираторно-синцициальный вирус человека (HRSV), и субъект страдает бронхитом, бронхиолитом или пневмонией.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с другим противовирусным лекарственным средством, например, но без ограничения, лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов нейраминидазы, ингибиторов M2, ингибиторов РНК-полимеразы, интерферонов (модуляторов иммунной системы интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2а (Pegasys), интерферона альфа-2b (ViraferonPegouIntrona)), противовирусной вакцины, полипептидов с антигенными свойствами или нейтрализующих антител, направленных на вирусный полипептид с антигенными свойствами. Точнее, в случае RSV инфекции соединение по настоящему изобретению может объединяться с паливизумабом. Кроме того или альтернативно, оно также может комбинироваться с адреналином, бронходилататорами, стероидами, антибиотиками и/или противовирусным лекарственным средством, в частности нуклеозидным аналогом, таким как рибавирин.

Соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может вводиться стандартным способом введения. В частности, соединение или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может вводиться местным, энтеральным, пероральным, парентеральным, интраназальным, внутривенным, интраартериальным, внутримышечным, внутриопухолевым, подкожным или интраокулярным введением и т.п.

В частности, соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут быть представлены для местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, интраартериального, внутримышечного, внутриопухолевого, подкожного или интраокулярного введения и т.п.

Предпочтительно, соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится энтеральным или парентеральным способом введения. При парентеральном введении соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно вводится внутривенным способом введения. При энтеральном введении соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно вводится пероральным способом введения.

Фармацевтическая композиция, включающая действующее вещество, вводится в препарат в соответствии со стандартной фармацевтической практикой (Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C.

Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York), известной специалистам в данной области техники.

Для введения пероральным способом композиция может быть получена в виде традиционных лекарственных форм для перорального введения, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы и жидкие препараты, такие как сиропы, эликсиры и концентрированные капли. Могут использоваться нетоксичные твердые носители или разбавители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и т.п. Для прессованных таблеток также необходимы связующие вещества, которые придают порошкообразным материалам когезионные свойства. В качестве связующих веществ могут использоваться, например, крахмал, желатин, сахара, такие как лактоза или декстроза, и природные или синтетические смолы. В таблетках также необходимы дезинтегрирующие вещества, облегчающие распределение таблетки. Дезинтегрирующие вещества включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди и сшитые полимеры. Дезинтегрирующие вещества включают крахмалы, глины, целлюлозу, альгины, смолы и сшитые полимеры. Кроме того, для предотвращения прилипания материала таблетки к поверхностям в процессе производства и для улучшения характеристик текучести порошкового материала в процессе производства в таблетки также включаются смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению. В качестве вещества, способствующего скольжению, чаще всего используется коллоидный диоксид кремния, а в качестве смазывающих веществ чаще всего используются такие соединения, как тальк или стеариновые кислоты.

Для трансдермального введения композиция может быть получена в форме мази, крема или геля, а для облегчения проникновения могут использоваться подходящие пенетранты или детергенты, такие как диметилсульфоксид, диметилацетамид и диметилформамид.

Для трансмукозального введения могут использоваться назальные спреи, ректальные или вагинальные суппозитории. Активное соединение может быть включено в любое из известных основ суппозитория способами, известными в данной области. Примеры таких оснований включают масло какао, полиэтиленгликоли (карбоваксы), моностеарат полиэтиленсорбитана и их смеси с другими совместимыми материалами для изменения температуры плавления или скорости растворения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены для высвобождения активного лекарственного средства по существу сразу после введения, в любой заданный момент времени или в течение определенного периода времени после введения.

Предпочтительно, лечение соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композицией по настоящему изобретению начинают не более чем через месяц, предпочтительно не более чем через неделю, после постановки диагноза заболевания. В наиболее предпочтительном варианте лечение начинается со дня

постановки диагноза.

Соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в разовой дозе или в нескольких дозах.

Предпочтительно, лечение вводится регулярно, предпочтительно в интервале от ежедневного до ежемесячного введения, более предпочтительно в интервале от ежедневного до введения каждые две недели, более предпочтительно в интервале от ежедневного до еженедельного, еще более предпочтительно лечение вводится ежедневно. В конкретном варианте осуществления лечение вводится несколько раз в день, предпочтительно 2 или 3 раза в день, еще более предпочтительно 3 раза в день.

Продолжительность лечения соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композицией по настоящему изобретению предпочтительно составляет от 1 дня до 20 недель, более предпочтительно от 1 дня до 10 недель, еще более предпочтительно от 1 дня до 4 недель, еще более предпочтительно от 1 дня до 2 недель. В конкретном варианте осуществления продолжительность лечения составляет примерно 1 неделю. Альтернативно, лечение может длиться до тех пор, пока болезнь сохраняется.

Количество соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, подлежащее введению, должно определяться с помощью стандартной методики, хорошо известной специалистам в данной области техники. Физиологические данные пациента (например, возраст, размер и масса тела) и способы введения должны учитываться для определения подходящей дозы и обеспечения введения пациенту терапевтически эффективного количества.

В предпочтительном варианте осуществления общая доза для каждого введения соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет от 0,00001 до 1 г, предпочтительно от 0,01 до 10 мг.

Форма фармацевтических композиций, способ введения и доза введения соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению может подбираться специалистом в данной области в соответствии с типом и степенью тяжести заболевания, а также с учетом данных пациента, в частности его возраста, массы тела, пола и общего физического состояния.

Набор и применение набора

Настоящее изобретение также относится к комбинированному применению соединения по настоящему изобретению по меньшей мере с другим активным ингредиентом, предпочтительно противовирусным средством, для лечения вирусной инфекции, предпочтительно респираторной вирусной инфекции.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному препарату, включающему соединение по настоящему изобретению и другой активный ингредиент, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, в частности для применения в лечении вирусного заболевания или вирусной инфекции. Предпочтительно, другой активный ингредиент представляет собой противовирусное средство.

Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения будут описаны в представленных далее примерах, которые следует рассматривать как иллюстративные, но не как ограничивающие область настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

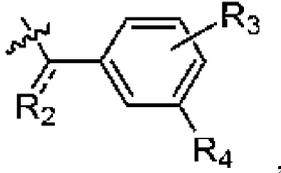
ПРИМЕР А - ХИМИЯ

Общие схемы синтеза

1. Бензильное и ароматическое замещение

Способ А

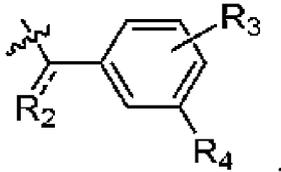
Соединения формулы (I), в которых В представляет собой



получают посредством 1) бензильного или ароматического замещения с использованием K_2CO_3 (каронат калия) и CH_3CN (ацетонитрил) с последующим 2) образованием амида с использованием а) $LiOH$ (гидроксид лития) и б) NH_3 (аммиак) и $NATU$ (гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония).

Способ В

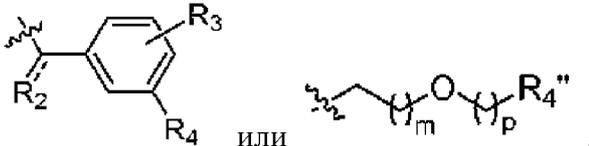
Соединения формулы (I), в которых В представляет собой



получают 1) синтезом, катализируемым рутением, с использованием K_2CO_3 (карбонат калия), CH_3CN (ацетонитрил) и катализатора Вилкинсона ($RhCl(PPh_3)_3$) с последующим 2) бензильным или ароматическим замещением с использованием $NaBH_4$ (боргидрид натрия), $AcOH$ (уксусная кислота) и $MeOH$ (метанол) или $NaBH(OAc)_3$ (триацетоксиборгидрид натрия) и ДХЭ (дихлорэтан).

2. Алифатические и гетероциклоалкиламиды

Соединения формулы (I), в которых В представляет собой



получают посредством 1) замещения с использованием K_2CO_3 (карбонат калия) и CH_3CN (ацетонитрил), 2) реакции удаления защитной группы с использованием ТФУК (трифторукусная кислота) и ДХМ (дихлорметан) или $TMSNCO$ (триметилизоцианат) и 3) образования амида с использованием а) $LiOH$ (гидроксид лития) и б) NH_3 (аммиак) и $NATU$ (гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурония).

ПРИМЕР В - БИОЛОГИЯ

Противовирусное действие**Материалы и методы**

Реагент	Поставщик	Код	Условия хранения
Клетки HEp-2	ATCC	CCI-23	LN
Фетальная телячья сыворотка	Sigma	F4135	-20°C
Минимальная эссенциальная среда Игла (EMEM)	Sigma	30-2003	4°C
Минимальная эссенциальная среда Игла (EMEM) двойной концентрации	Lonza	LZBE12-668F	4°C
L-глутамин	Sigma	G7513	-20°C
Раствор заменимых аминокислот (NEAA)	Sigma	M7145-100ML	4°C
Фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) без Ca и Mg	Sigma	D8537	КТ
Трипсин	Sigma	T4674	4°C
ДМСО	Sigma	276855	КТ
Кристаллический фиолетовый	Fisher	10626621	КТ
Пенициллин-стрептомицин (Pen-Strep)	Sigma Aldrich	P4333	-20°C
Трипановый синий	Sigma Aldrich	T8154	КТ
HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)	Sigma	H0887-100ML	КТ
Формальдегид	Sigma	252549-100ML	КТ
Рибавирин	FluoroChem	079125	КТ
CellTiter-Glo®	Promega	G7570	-20°C
Красный флуоресцентный белок (RFP) - респираторно-синциальный вирус (RSV)	ViraTree	R131	-80°C
384-луночный планшет (белый, с прозрачным дном)	Corning	3707	RT
Рибавирин	FluoroChem	079125	-20°C
ТМС353121	MedChem Express	HY11097	-20°C

Методика экспериментального анализа цитопатического действия (Cytopathic effect - CPE)

RSV титр: $6,9 \times 10^6$ бляшкообразующих единиц/мл (pfu/мл)

MOI=pfu используемые для инфицирования/количество клеток

1) HEp-2 клетки высевают в 384-луночные планшеты при плотности 5000 клеток на лунку в 25 мкл опытной среды и инкубируют в течение 24 часов при 37°C в 5% CO₂. Клетки высевают в каждую лунку предположительно для ряда, который содержит только среду (low control).

2) Соединения распределяют с использованием жидкостного манипулятора Echo550Liquid Handler. Исходная концентрация всех соединений составляет 10 мМ. Во всех опытах рибавирин используют в качестве контроля.

3) Ожидают удвоение количества клеток в течение 24 часов.

4) На следующий день клетки инфицируют RSV при множественности заражения (MOI) 0,5, добавляя разбавленный в опытной среде вирус в объеме 5 мкл.

5) Неинфицированные клетки обрабатывают 5 мкл опытной среды (high control).

6) Планшеты центрифугируют при 400 об./мин. в течение 10 секунд, чтобы дать возможность вирусу проникнуть в клетки.

7) Клетки инкубируют при 37°C в 5% CO₂ в течение 3 дней.

8) Во все лунки добавляют по 10 мкл CellTiter-Glo® (Promega).

9) Планшет инкубируют при КТ в течение 30 минут.

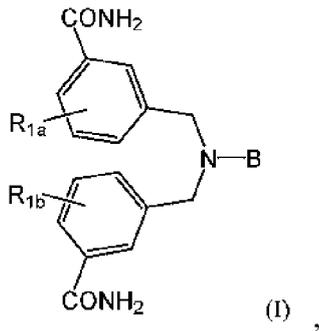
10) Люминесценцию количественно определяют на планшет-ридере Envision.

Результаты

Результаты на инфицированных и неинфицированных клетках представлены на фигурах 1-20. Результаты показывают, что клетки, инфицированные и не инфицированные HRSV, обработанные соединениями формулой (I), показывают высокий % жизнеспособности, демонстрируя таким образом эффективность противовирусного действия соединений по настоящему изобретению в отношении HRSV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

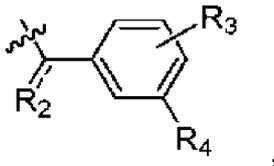
1. Соединение формулы (I)



где

R_{1a} и R_{1b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой; и

B выбран из группы, состоящей из фрагментов следующих формул:



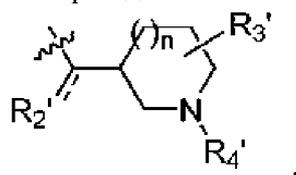
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, или

R_3 и R_4 вместе образуют гетероциклоалкил или гетероарил, включающий по меньшей мере один атом азота;



где

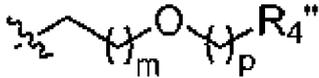
n представляет собой 0 или 1,

R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила и $(C_1-$

C_3)алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы, цианогруппы, (C_1-C_3) алкила и (C_1-C_3) алкилокси, причем указанные (C_1-C_3) алкил и (C_1-C_3) алкилокси являются необязательно замещенными по меньшей мере одним атомом галогена или по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил; и



где

m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил;

и его стереоизомеры и фармацевтические соли.

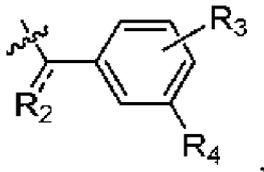
2. Соединение по п. 1, в котором R_{1a} и R_{1b} являются идентичными.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором R_{1a} и R_{1b} представляют собой водород или галоген, предпочтительно водород.

4. Соединение по любому из пп. с 1 по 3, в котором R_2 или R_2' выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода и (C_1-C_3) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одной гидроксильной группой.

5. Соединение по любому из пп. с 1 по 4, в котором R_3 или R_3' выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и (C_1-C_3) алкилокси.

6. Соединение по любому из пп. с 1 по 5, в котором B представляет собой



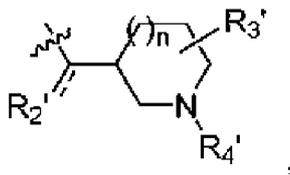
где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода и (C_1-C_3) алкила, предпочтительно метила, причем указанный (C_1-C_3) алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой,

R_3 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкилокси, предпочтительно метокси, и

R_4 представляет собой $-CONHR_5$ группу, в которой R_5 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил, предпочтительно водород.

7. Соединение по любому из пп. с 1 по 4, в котором B представляет собой

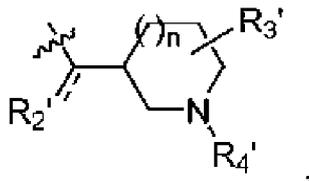


где

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, кислорода, (C_1-C_3) алкила, предпочтительно метила, причем указанный (C_1-C_3) алкил является необязательно замещенным по меньшей мере одной гидроксильной группой, и

R_6 представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

8. Соединение по любому из пп. с 1 по 5, в котором В представляет собой



где

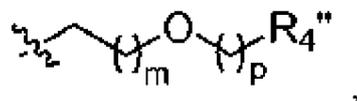
n представляет собой 0 или 1, предпочтительно 1,

R_2' представляет собой водород,

R_3' представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор, и

R_4' представляет собой водород или $-CONHR_5'$ группу, в которой R_5' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

9. Соединение по любому из пп. с 1 по 5, в котором В представляет собой

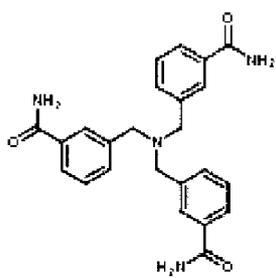


где

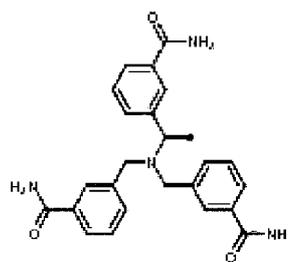
m и p независимо представляют собой 0, 1 или 2, и $m+p=2$, и

R_4'' представляет собой $-CONHR_5''$ группу, в которой R_5'' представляет собой водород или (C_1-C_3) алкил.

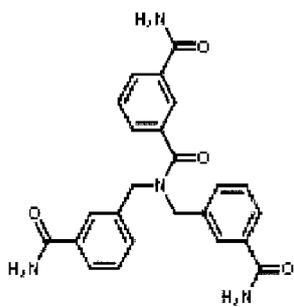
10. Соединение по п.1, формула которого выбрана из группы, состоящей из следующих формул:



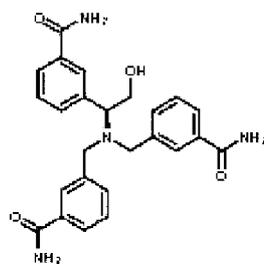
(соединение № 1),



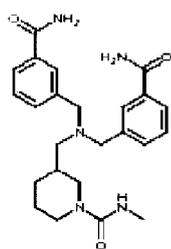
(соединение № 2),



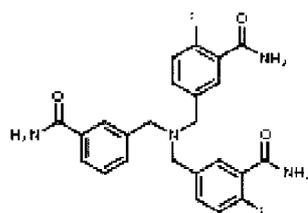
(соединение № 3),



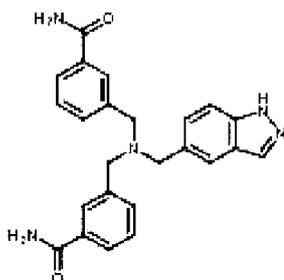
(соединение № 4),



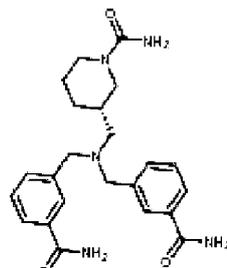
(соединение № 5),



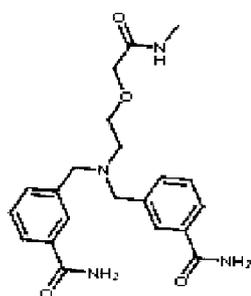
(соединение № 6),



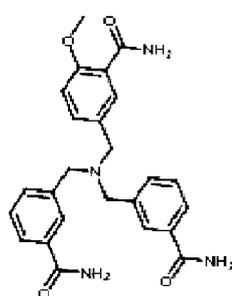
(соединение № 7),



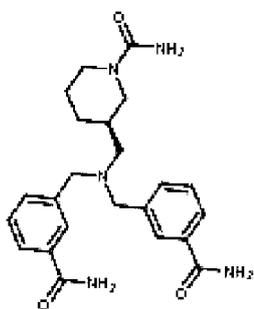
(соединение № 8),



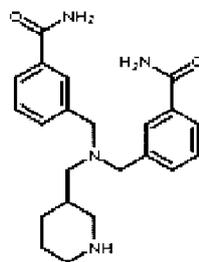
(соединение № 9),



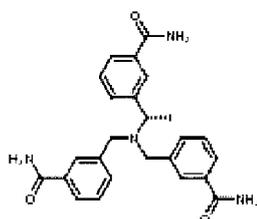
(соединение № 10),



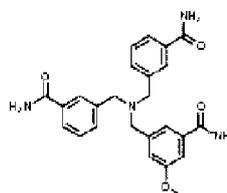
(соединение № 11),



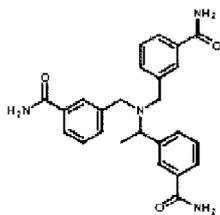
(соединение № 12),



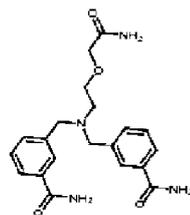
(соединение № 13),



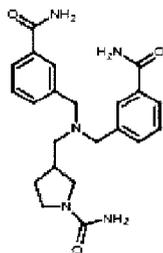
(соединение № 14),



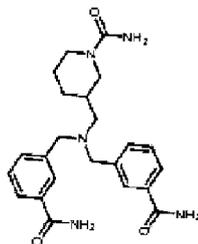
(соединение № 15),



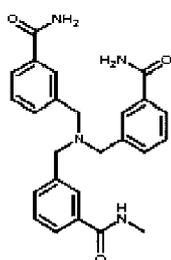
(соединение № 16),



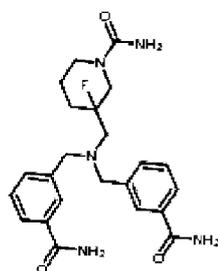
(соединение № 17),



(соединение № 18),



(соединение № 19) и



(соединение № 20).

11. Соединение по любому из пп. 1 по 10 для применения в качестве лекарственного средства.

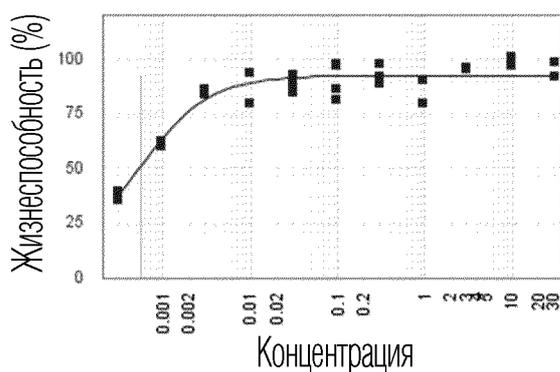
12. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп. с 1 по 10 и приемлемый фармацевтический эксципиент.

13. Фармацевтическая композиция по п.12 для применения в лечении вирусной инфекции.

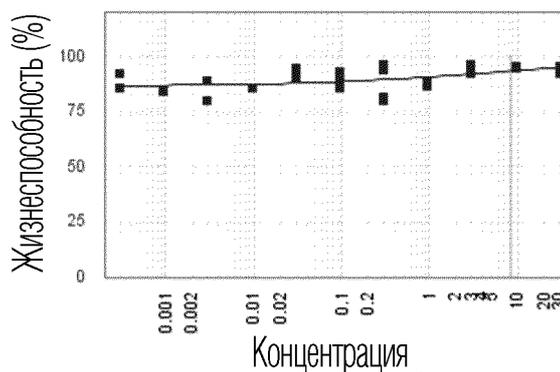
14. Фармацевтическая композиция для применения по п.13, в котором вирусная инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию.

15. Фармацевтическая композиция для применения по п.14, в котором респираторная вирусная инфекция представляет инфекцию, вызванную респираторным синцитиальным вирусом человека.

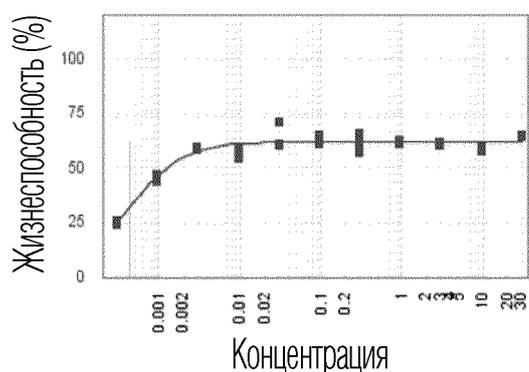
По доверенности



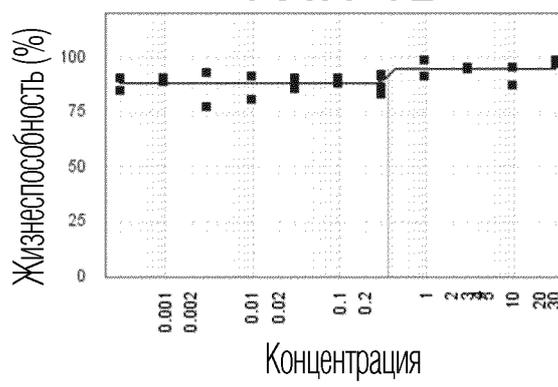
ФИГ. 1А



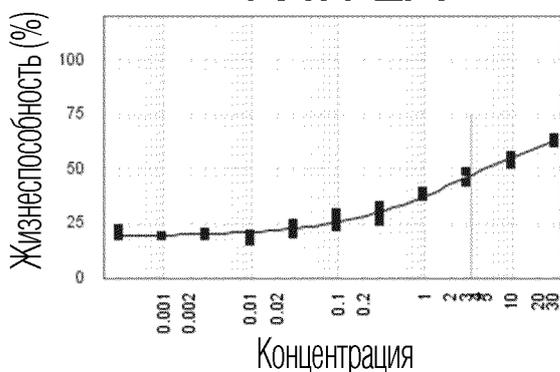
ФИГ. 1В



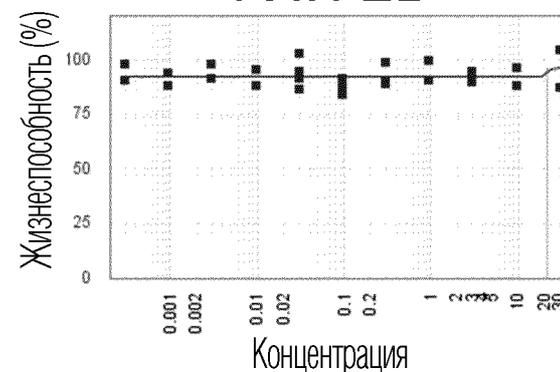
ФИГ. 2А



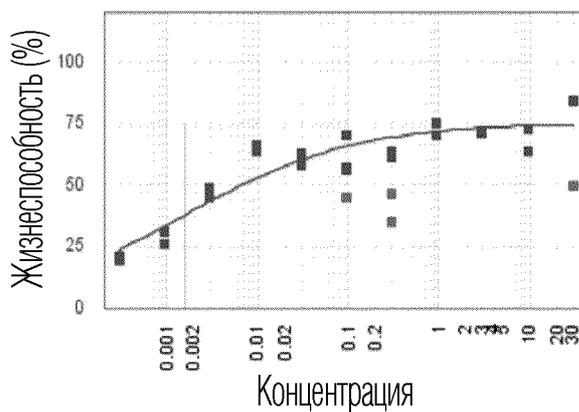
ФИГ. 2В



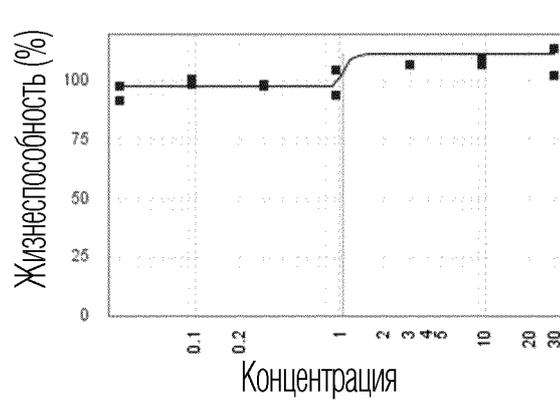
ФИГ. 3А



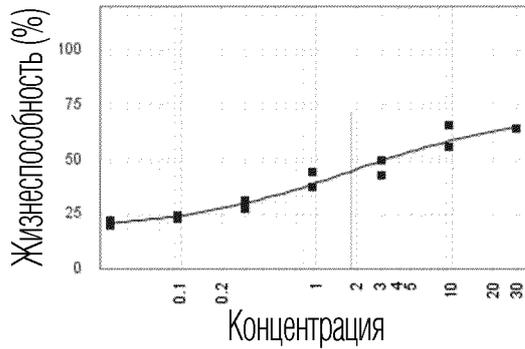
ФИГ. 3В



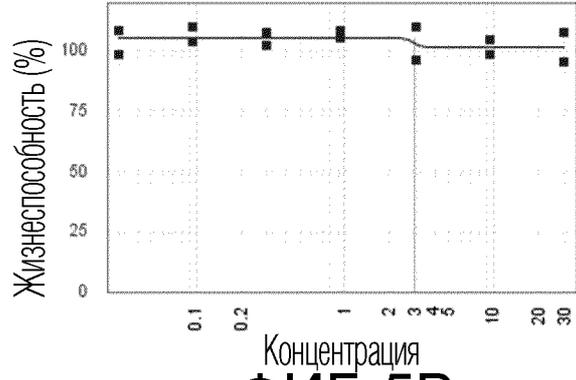
ФИГ. 4А



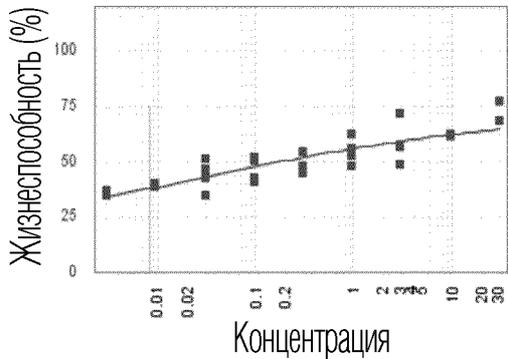
ФИГ. 4В



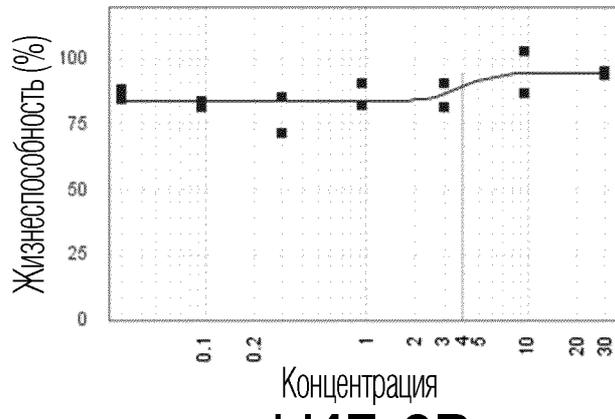
ФИГ. 5А



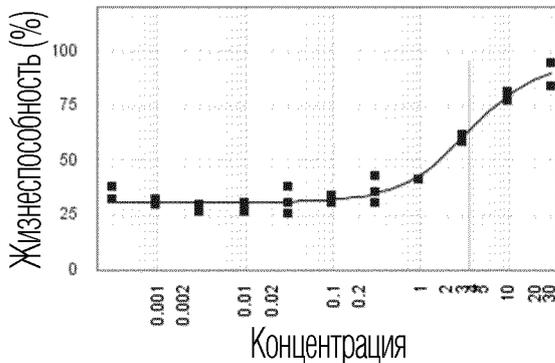
ФИГ. 5В



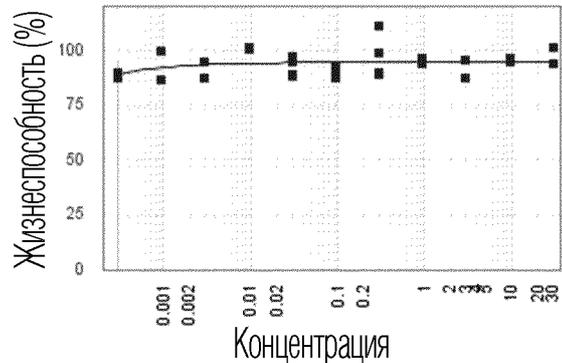
ФИГ. 6А



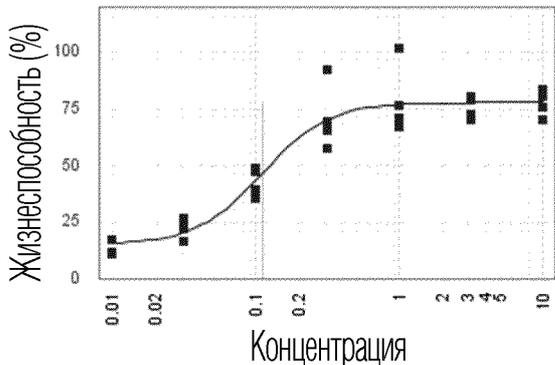
ФИГ. 6В



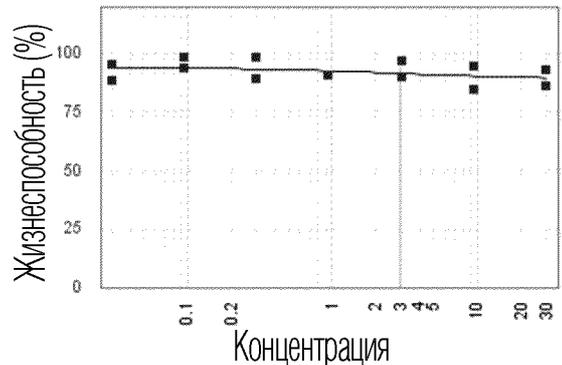
ФИГ. 7А



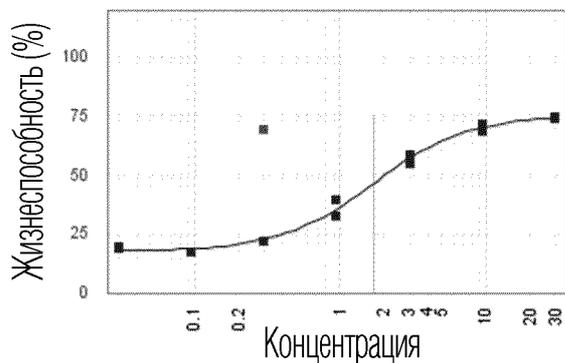
ФИГ. 7В



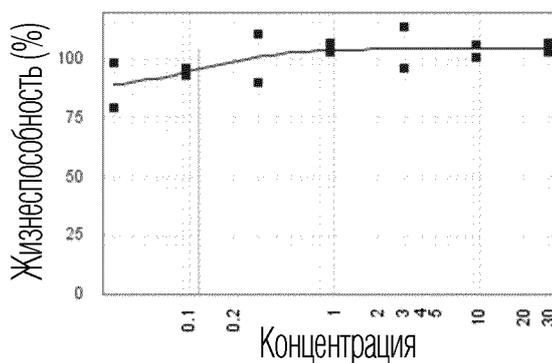
ФИГ. 8А



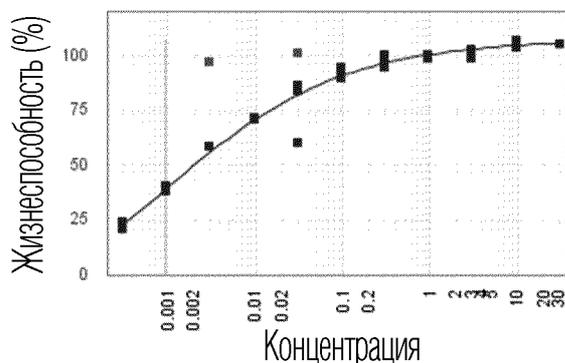
ФИГ. 8В



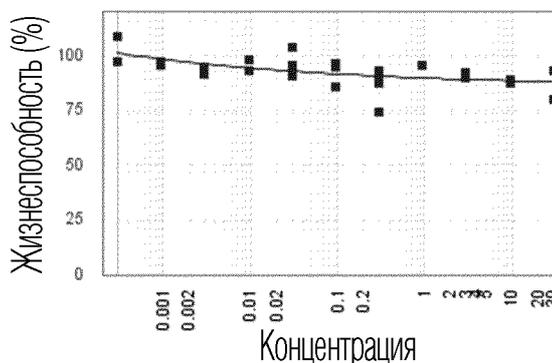
ФИГ. 9А



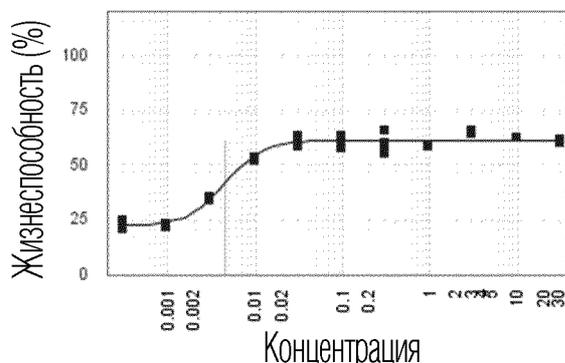
ФИГ. 9В



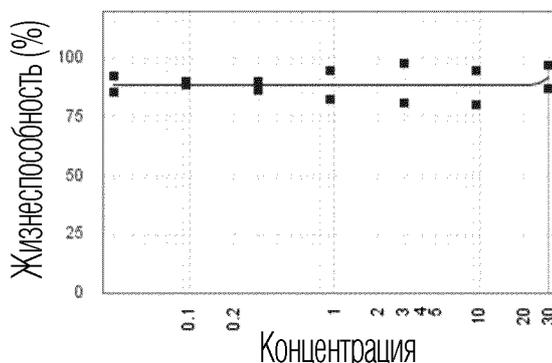
ФИГ. 10А



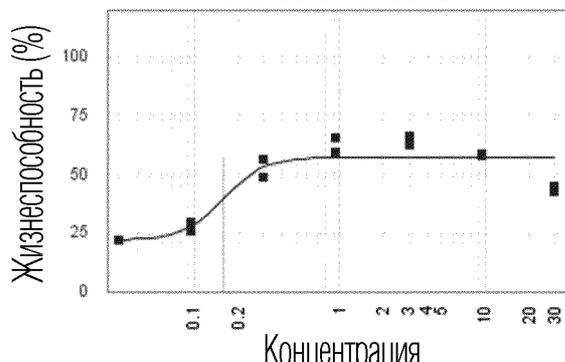
ФИГ. 10В



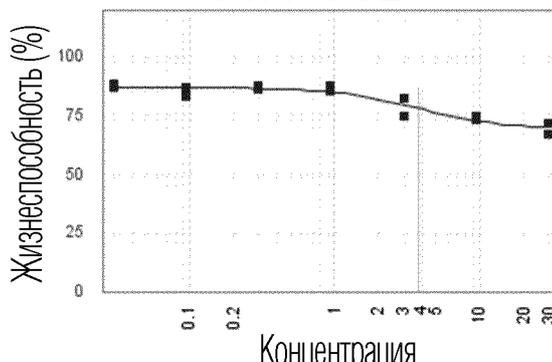
ФИГ. 11А



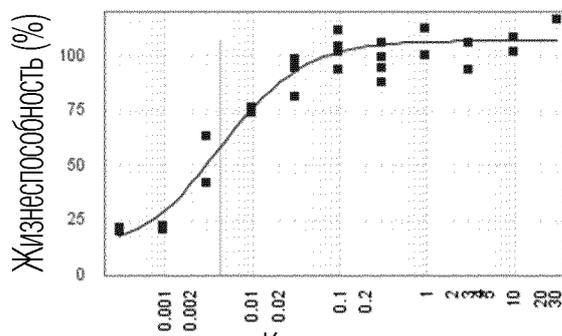
ФИГ. 11В



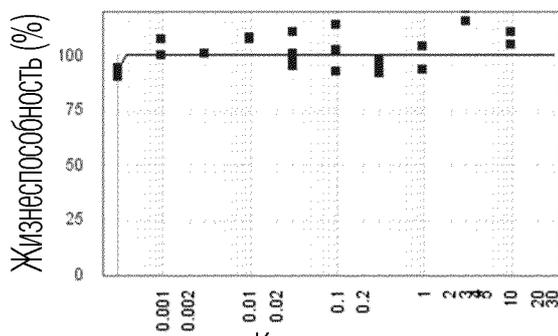
ФИГ. 12А



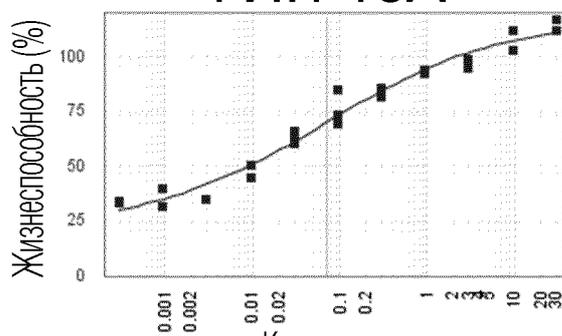
ФИГ. 12В



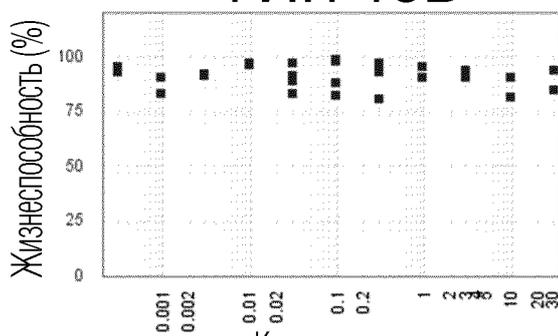
Концентрация
ФИГ. 13А



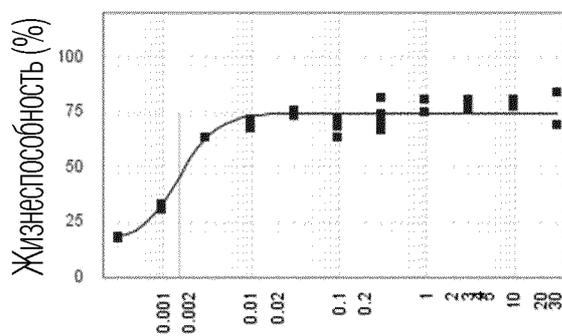
Концентрация
ФИГ. 13В



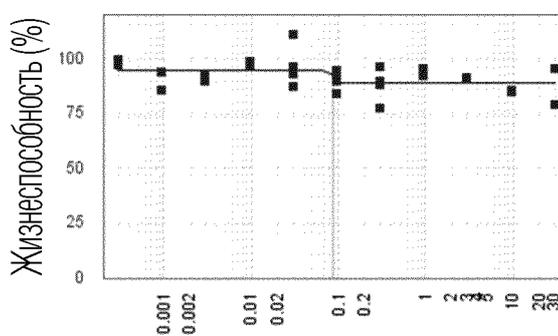
Концентрация
ФИГ. 14А



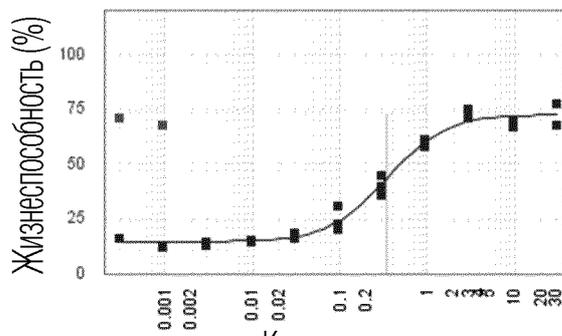
Концентрация
ФИГ. 14В



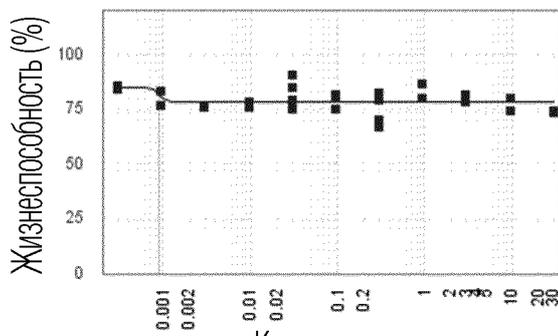
Концентрация
ФИГ. 15А



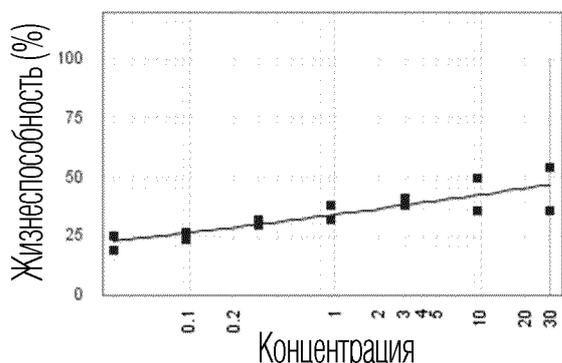
Концентрация
ФИГ. 15В



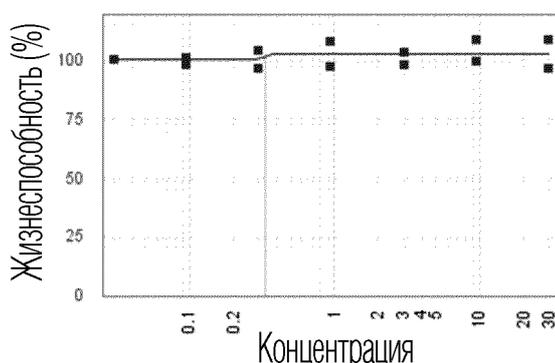
Концентрация
ФИГ. 16А



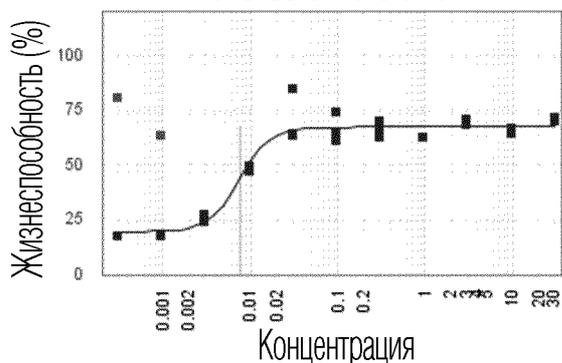
Концентрация
ФИГ. 16В



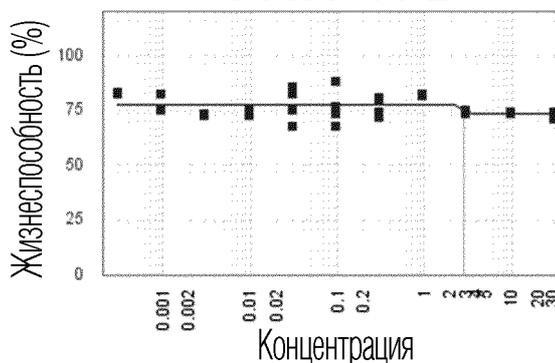
ФИГ. 17А



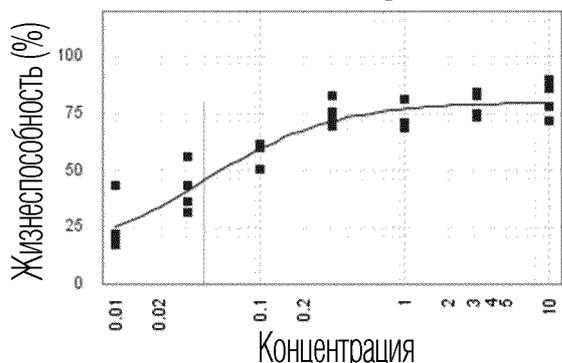
ФИГ. 17В



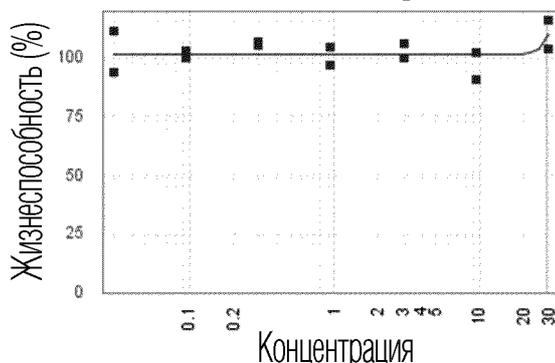
ФИГ. 18А



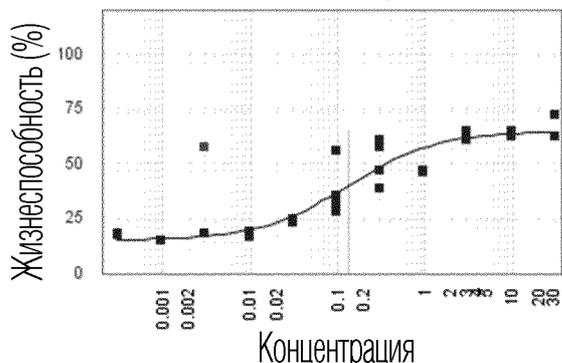
ФИГ. 18В



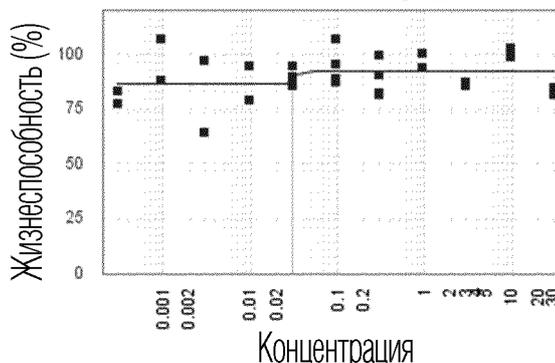
ФИГ. 19А



ФИГ. 19В



ФИГ. 20А



ФИГ. 20В