



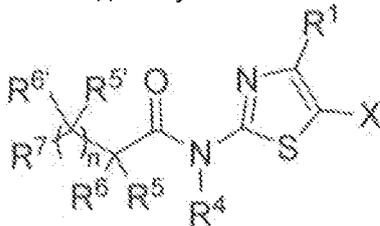
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123734** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 277/54** (2006.01)**C07F 9/38** (2006.01)**C07F 9/40** (2006.01)**C07F 9/44** (2006.01)**A61K 31/662** (2006.01)**A61K 31/426** (2006.01)**A61P 31/22** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: <b>а 2018 10899</b>	(72) Винахідник(и): <b>Клейман Геральд (DE), Геґе Крістіан (DE)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>05.04.2017</b>	(73) Володілець (володільці): <b>ІННОВЕЙТИВ МОЛЕКґЮЛЗ ҐМБХ, Leopoldshöherstrasse 7 32107 Bad Salzufen, Germany (DE)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>27.05.2021</b>	(74) Представник: <b>Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>16000787.8</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2004/006076 A1, 08.01.2004</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>06.04.2016</b>	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.02.2019, Бюл.№ 4</b>	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>26.05.2021, Бюл.№ 21</b>	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2017/058077, 05.04.2017</b>	

**(54) ПОХІДНІ АМІНОТІАЗОЛУ, ОТРИМАНІ ЯК ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових сполук, які мають Формулу: (I)



, (I)

способу їх одержання і їх застосування як лікарських засобів, зокрема як противірусних лікарських засобів.

UA 123734 C2



Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується нових сполук, способу їх одержання і їх застосування як лікарських засобів, зокрема, у якості противірусних лікарських засобів.

Уведення

5 Пандемії вірусних інфекцій переслідували людство із прадавніх часів, викликаючи шкірно-слизові інфекції, такі як герпес на губах і генітальний герпес. Симптоми захворювання часто ускладнюють повсякденне життя, і іноді інфекції вірусу простого герпесу (ВПГ) є причиною небезпечних для життя (енцефаліт) або захворювань, які погіршують зір (кератит), особливо в немовлят, людей похилого віку й пацієнтів з імунodefіцитом, таких як пацієнти після трансплантацій або пацієнти з раковими захворюваннями або пацієнти з уродженим синдромом імунodefіциту або імунodefіцитним захворюванням. Після інфекції альфагерпесвіруси довічно присутні в нейронах хазяїна в латентній формі, періодично повторно активуються й часто приводять до значного психосоціального стресу в пацієнта. У наш час від цього немає ліків.

10 На даний момент, вакцини, інтерлейкіни, інтерферони, терапевтичні білки, антитіла, імунomodulatory й низькомолекулярні ліки зі специфічною або неспецифічною дією поступаються або за ефективністю, або за необхідним профілем безпеки, і не можуть замінити нуклеозидні лікарські засоби ацикловір, валацикловір і фамцикловір у якості препаратів першого вибору.

20 Відомі тiazоліаміди на даний момент є найбільш потужними лікарськими засобами на стадії розробки. Ці противірусні засоби мають новий механізм дії й демонструють низький рівень резистентності *in vitro* і більш високу ефективність на моделях тварин у порівнянні з нуклеозидними лікарськими засобами, однак дослідження утруднені через активність у відношенні нецільової карбоангідрази й незвичайного фармакокінетичного профілю.

25 У даній патентній заявці описані нові противірусні сполуки, які характеризуються відсутністю (або, щонайменше, значним зниженням) активності у відношенні карбоангідрази, що демонструють поліпшену розчинність і придатний фармакокінетичний профіль для застосування як лікарського засобу.

Попередній рівень техніки

30 2-амінотіазол-5-сульфонаміди відомі з публікації С. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455. Крім того, в German Offenlegungsschrift 2101640 описані N-тіазол-2-іл-аміди й -сечовини, які виявляють гербіцидну дію.

WO97/24343 стосується похідних фенілтіазола, які мають проти-герпесвірусні властивості.

WO99/42455 також стосується похідних фенілтіазола, які мають проти-герпесвірусні властивості.

35 WO99/47507 стосується похідних 1,3,4-тіадіазолів, які мають проти-герпесвірусні властивості.

WO0147904 (A1) і відповідний US2004/0006076 стосуються тiazоліамідів, які мають проти-герпесвірусні властивості.

WO2003/000259 стосується місцевого застосування тiazоліамідів.

40 WO2004060860 (A2) стосується способу пригнічення реплікації вірусу герпесу.

WO0220014 (A1) стосується неконкурентних інгібіторів геліказа-праймази.

WO0212211 (A1) стосується зворотних похідних тiazоліаміда.

WO0053591 (A1) стосується похідних тiazолілсечовини і їх застосування як противірусних засобів.

45 WO03000260 (A1) стосується тiazоліамідів і їх застосування як противірусних засобів.

WO0196874 (A1) і EP1319185 (A1) стосуються способу ідентифікації сполук, які мають проти-герпесвірусну дію.

WO2004015416 стосується способів ідентифікації засобів, які мають протимікробну дію.

50 WO03007946 стосується вторинних похідних 1,3-тіазол-5-іл сульфонаміда і їх застосування як противірусних засобів.

WO0076966 стосується похідних індолініламіда.

DE19959958 стосується нових амідних похідних 2-уреїдо-тіазол-5-сульфонові кислоти, які можуть застосовуватися в якості противірусних засобів, особливо проти інфекцій простого герпесу.

55 DE10210319 стосується нових похідних тiazол-5-сульфонаміда, які можуть застосовуватися для лікування вірусних інфекцій у людей і тварин, особливо інфекцій простого герпесу або цитомегаловірусу в людей.

60 DE10129717 стосується комбінованого препарату, який містить нуклеозидну сполуку й похідне 5-сульфоніл-2-фенілацетамідо-тіазола, який може застосовуватися в якості противірусного засобу, ефективного проти вірусів герпесу, особливо простого герпесу.

DE10129716 стосується комбінованого препарату, який може застосовуватися в якості протівірусного засобу, ефективного проти вірусів герпесу, особливо простого герпесу, що містить ацетилсаліцилову кислоту й похідне 5-сульфоніл-2-фенілацетамідо-тіазола.

DE10044358 стосується нових похідних тіазол-5-сульфонаміда, які можуть застосовуватися в якості протівірусних засобів, особливо для боротьби з інфекцією простого герпесу.

DE10044328 стосується нових похідних тіазол-5-сульфонаміда, які можуть застосовуватися в якості протівірусних засобів, особливо для боротьби з інфекцією простого герпесу.

DE10039265 стосується нових похідних 2-ациламіно-5-аміносульфоніл-1,3-тіазола, які можуть застосовуватися в якості протівірусних засобів, особливо для лікування або профілактики вірусних інфекцій простого герпесу.

HRP20140352 стосується N-[5-аміносульфоніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]-N-метил-2-[4-(2-піридиніл)феніл]ацетамід мезилат моногідрату.

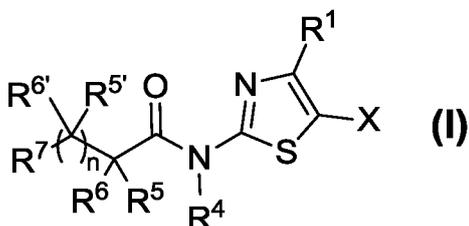
WO2006103011 і EP1865921 стосуються фармацевтичного препарату N-[5-(аміносульфоніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]-N-метил-2-[4-(2-піридиніл)феніл] ацетаміда.

WO2005075435 стосується сполук, що представляють собою модулятори АТФ-єднального касетного транспортера, які застосовують, серед іншого, у лікуванні кистозного фіброзу й хвороби Альцгеймера.

Таким чином, документи з попереднього рівня техніки не охоплюють аміносульфонімідоільні, метилсульфонімідоільні, метилсульфінільні, метилсульфанільні, метил-5-сульфінамоільні, ціаносульфамойльні, N-ціано-S-метил-сульфонімідоільні, 5-діамінофосфорильні похідні тіазолілацетамідної серії, а також похідні тіазолілацетамідної серії з фосфонамідною кислотою або фосфоною кислотою. Таким чином, цей винахід є іноваційним, і описані в ньому нові сполуки демонструють відсутність або, щонайменше, значне зниження активності у відношенні нецільової карбоангідрази, при поліпшеній розчинності. Поліпшений фармакокінетичний профіль обраних сполук обумовлює істотну протівірусну дію в свавців, що підходить для клінічних випробувань на людях і застосування як лікарського засобу.

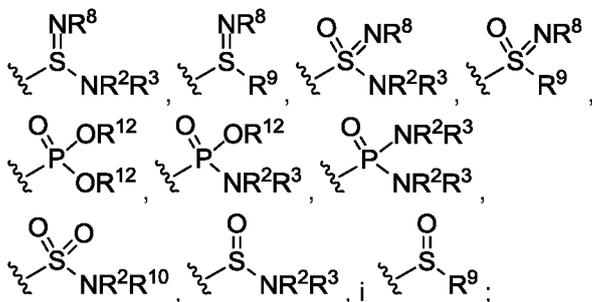
Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується похідних тіазоліламіда, що мають загальну формулу (I):



їх енантіомера, діастереоізомера, таутомера, N-оксиду, сольвату, готової форми й фармацевтично прийнятної солі,

де  
X обраний з



R<sup>1</sup> обраний з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, галоген-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу й -NH-C<sub>1-6</sub>-алкілу;

переважно за умови, що у випадку, якщо X є один з , тоді R<sup>1</sup> не є атомом водню (H);

$R^2$  обраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub>-алкенілу, C<sub>2-10</sub>-алкінілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-(5-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного арила), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного гетероарила), C<sub>0-10</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не заміщені або заміщено 1-7 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з оксогрупи, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, атома галогену, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу й NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^3$  обраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу й C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

або  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, де зазначений цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

$R^4$  обраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-ацилу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу й C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, ацил, алкеніл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу;

$R^5$  і  $R^6$  і  $R^5$  і  $R^6$  незалежно обрані з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкілу, N(C<sub>1-6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкілен-C(=O)NH<sub>2</sub>;

або  $R^5$  і  $R^6$  і  $R^5$  і  $R^6$  незалежно разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, де цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

або  $R^5$  і  $R^5$  і  $R^6$  і  $R^6$  незалежно разом із двома сусідніми атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, де зазначений цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

$R^7$  обраний з 6-членного арилу й 5- або 6-членного гетероарилу, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-4 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, 6-10-членного арилу, 5- або 10-членного гетероарилу, O-(6-10-членного арилу) і O-(5- або 10-членного гетероарилу), де

алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^8$  обраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub>-алкенілу, C<sub>2-10</sub>-алкінілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-(5-10-членного гетероарилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного арилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного гетероарилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен--NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не заміщені або заміщені 1-7 замісниками, незалежно обраними із групи, яка

складається з оксогрупи, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, атома галогену, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CONR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>COR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>-CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу й NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

5 R<sup>9</sup> обраний з C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub>-алкенілу, C<sub>2-10</sub>-алкінілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-(5-10-членного гетероарилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного арилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членного гетероарилу), C<sub>0-10</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SR<sup>11</sup>,  
10 C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не заміщені або заміщені 1-7 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з оксогрупи, CN, -NO<sub>2</sub>,  
15 OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, атома галогену, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу й NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>10</sup> обраний з -CN, OH і -NO<sub>2</sub>;

20 R<sup>11</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>0-6</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу й C<sub>0-6</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл й гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-6 замісниками, незалежно обраними з групи, яка складається з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-3</sub>-алкіл), N(C<sub>1-3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, SO<sub>2</sub>-NHC<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1-3</sub>-алкіл)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з F, OH, оксогрупи, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

R<sup>12</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу й C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу;

або R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, де цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

R<sup>13</sup> незалежно обраний з C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>0-6</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу й C<sub>0-6</sub>-алкілен- C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл й гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-6 замісниками, незалежно обраними з групи, яка складається з атома галогена, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-3</sub>-алкіл), N(C<sub>1-3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, SO<sub>2</sub>-NHC<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1-3</sub>-алкіл)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з F, OH, оксогрупи, CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

40 n обрано з 0 і 1;

x незалежно обрано з 1 і 2;

y незалежно обрано з 0, 1 і 2;

і де R<sup>1</sup> необов'язково з'єднаний з одним залишком, обраним з R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> або R<sup>12</sup>, утворюючи 5-8-членний гетероцикл, який необов'язково заміщено 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H.

У контексті даного винаходу термін "C<sub>1-10</sub>-алкіл" означає насичений алкільний ланцюг, який містить 1-10 атомів вуглецю, який може бути лінійним або розгалуженим. Приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, гептил, октил, ноніл і децил. Кращим є "C<sub>1-6</sub>-алкіл", більш бажаним є "C<sub>1-4</sub>-алкіл", найбільш бажаним є "C<sub>1-3</sub>-алкіл".

Термін "галоген-C<sub>1-10</sub>-алкіл" або "галоген-C<sub>1-6</sub>-алкіл", відповідно, означає, що один або більше атомів водню в алкільному ланцюзі заміщені на атоми галогену, як описано нижче. Кращим прикладом є утворення -CF<sub>3</sub> групи.

55 Термін "C<sub>2-10</sub>-алкеніл" означає алкільний ланцюг, який містить 1-10 атомів вуглецю, який може бути лінійним або розгалуженим, що містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Приклади включають етеніл, пропеніл, деценіл, 2-метилгексил і (2E, 4E)-гекса-2,4-диеніл. Кращим є "C<sub>2-6</sub>-алкеніл".

60 Термін "C<sub>2-10</sub>-алкініл" означає алкільний ланцюг, який містить 1-10 атомів вуглецю, який може бути лінійним або розгалуженим, що містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-

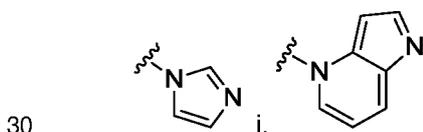
вуглець. Приклади включають етиніл, пропиніл і дециніл. Кращим є "C<sub>2-6</sub>-алкініл".

Термін "C<sub>0-10</sub>-алкілен" означає, що відповідна група є двовалентною й з'єднує приєднаний залишок з іншою частиною молекули. Крім того, у контексті даного винаходу термін "C<sub>0</sub>-алкілен" означає зв'язок. Кращим є "C<sub>0-6</sub>-алкілен".

5 C<sub>3-10</sub>-циклоалкільна група або C<sub>3-10</sub>-карбоцикл означає насичену або частково ненасичену моно-, бі-, спіро- або поліциклічну систему, яка містить 3-10 атомів вуглецю. Приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[2.2.1]гептил, адамантил і пентацикло[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]октил. Кращою є C<sub>3-6</sub>-циклоалкільна група. Більш переважною є циклопропільна група.

10 C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкільна група означає насичену або частково ненасичену 3-10-членну вуглецеву моно-, бі-, спіро- або поліциклічну систему, у якій 1, 2 або 3 атома вуглецю заміщено на 1, 2 або 3 гетероатоми, відповідно, де гетероатоми незалежно обрані з N, O, S, SO і SO<sub>2</sub>. Приклади включають епоксидил, оксетаніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, 1,4-диоксаніл, морфолініл, 4-хінуклідиніл, 1,4-дигідропіридиніл і 3,6-дигідро-2H-тіопіраніл. C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкільна група може бути приєднана через атом вуглецю або атом азоту. Кращою є C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкільна група.

15 5-10-членна моно- або біциклічна гетероароматична циклічна система (у тексті даної заявки також позначається як гетероарил), яка містить до 5 гетероатомів, означає моноциклічний гетероароматичний цикл, такий як піроліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, оксадіазоліл і тіадіазоліл. Кращими є 5-6-членні моноциклічні гетероароматичні цикли. Також даний термін означає біциклічну систему, у якій гетероатом (гетероатоми) можуть бути присутніми в одному або у двох циклах, включаючи атоми в голові моста. Приклади включають хінолініл, ізохінолініл, хіноксалініл, бензімідазоліл, бензизоксазоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, бензоксазоліл, індоліл, індолізиніл і піразоло[1,5-а]піримідиніл. Атом азоту або сірки в гетероарильній системі також може бути необов'язково окиснений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Якщо не зазначене інше, гетероарильна система може бути приєднана через атом вуглецю або атом азоту. Приклади N-приєднаних гетероциклів представляють собою

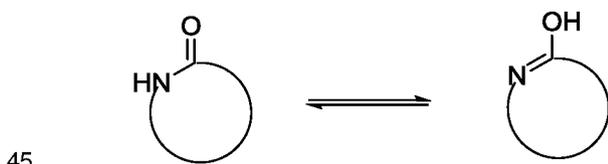


6-10-членна моно- або біциклічна ароматична система (у тексті даної заявки також позначається як арил) означає ароматичний вуглецевий цикл, такий як феніл або нафтил. Кращими є 5-6-членні ароматичні цикли (арил), такі як, зокрема, феніл.

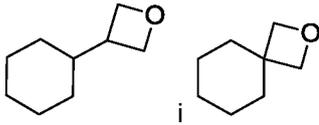
35 Термін "N-оксид" позначає сполуки, у яких атом азоту в гетероароматичній системі (переважно, піридиніл) окиснений. Такі сполуки можна одержувати відомим способом за допомогою введення в реакцію сполуки за даним винаходом (наприклад, з піридинільною групою) з H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> або надкислотою в інертному розчиннику.

40 Атом галогену обраний з атома фтору, хлору, брому й йоду, переважні атом фтору й атом хлору.

Крім того, сполуки за даним винаходом частково піддані таутомеризму. Наприклад, якщо гетероароматична група, яка містить атом азоту в циклі, має замісник у вигляді гідрокси-групи на атомі вуглецю, сусідньому з атомом азоту, може виникнути таутомерія:



50 C<sub>3-10</sub>-циклоалкільна або C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкільна група може бути приєднана лінійно або спіроциклічно, наприклад, коли циклогексан заміщений гетероциклоалкільною оксетановою групою, можливе утворення наступних структур:



Кваліфікованому фахівцеві зрозуміло, що коли списки альтернативних замісників включають члени, які через їхню валентність або з інших причин не можуть застосовуватися для заміщення конкретної групи, передбачається, що даний список повинен бути прочитаний знаючим кваліфікованим фахівцем, як такий, що включає тільки ті члени зі списку, які підходять для заміщення конкретної групи.

Сполуки за даним винаходом можуть мати форму фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні основи або кислоти й органічні основи або кислоти. У випадку, коли сполуки за даним винаходом містять одну або більше кислотних або основних груп, цей винахід також включає їхні відповідні фармацевтично або токсикологічно прийнятні солі, зокрема, їх фармацевтично прийнятні солі. Таким чином, сполуки за даним винаходом, які містять кислотні групи, можна застосовувати відповідно до даного винаходу, наприклад, у вигляді солей лужних металів, солей луго-земельних металів або солей амонію. Більш конкретні приклади таких солей включають солі натрію, солі калію, солі кальцію, солі магнію або аміачні солі або солі з органічними амінами, такими як, наприклад, етиламін, етаноламін, триетаноламін або амінокислоти. Сполуки за даним винаходом, які містять одну або більше основних груп, тобто груп, які можуть бути протоновані, можуть застосовуватися відповідно до даного винаходу у формі їх солей, що утворюються при додаванні неорганічних або органічних кислот. Приклади придатних кислот включають хлороводень, бромоводень, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, нафталіндисульфокислоту, щавлеву кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, бензойну кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, півалінову кислоту, диетилоцтову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, пімелінову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, яблучну кислоту, сульфамінову кислоту, фенілпропіонову кислоту, глюконову кислоту, аскорбінову кислоту, ізонікотинову кислоту, лимонну кислоту, адипінову кислоту й інші кислоти, відомі кваліфікованому фахівцеві в даній області техніки. Якщо сполуки за даним винаходом одночасно містять кислотні й основні групи в молекулі, цей винахід також включає, крім зазначених сольових форм, внутрішні солі або бетаїни (цвіттер-іони). Відповідні солі можна одержувати звичайними способами, відомими кваліфікованому фахівцеві в даній області техніки, наприклад, уведенням їх у реакцію з органічною або неорганічною кислотою або основою в розчиннику або в диспергуючому середовищі, або за допомогою аніонного обміну або катіонного обміну з іншими солями. Даний винахід також включає всі солі сполук за даним винаходом, які через низьку фізіологічну сумісність не підходять для безпосереднього застосування у фармацевтичних засобах, але які можна застосовувати, наприклад, у якості інтермедіатів для хімічних реакцій або для одержання фармацевтично прийнятних солей.

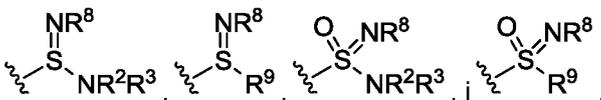
Залежно від моделі заміщення, сполуки за даним винаходом можуть мати стереоізомерні форми, які або є дзеркальним відображенням один одного (енантіомери), або не є дзеркальним відображенням один одного (діастереоізомери). Даний винахід стосується як енантіомерів, так і діастереоізомерів і їх відповідних сумішей. Аналогічно діастереоізомерам, рацемічні форми можна розділяти на стереоізомерно індивідуальні компоненти відомим способом.

В обсяг даного винаходу включені сполуки, які перетворюються в діючі речовини, які мають Формули (I) і (II), усередині організму (так звані проліки).

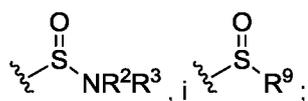
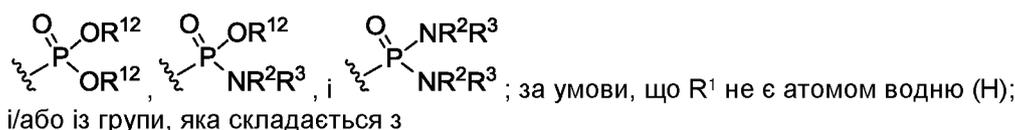
Даний винахід стосується, зокрема, наступних варіантів, здійснення:

Особливо переважний варіант винаходу стосується сполук, які мають наведену вище Формулу (I) або наведену нижче Формулу (II), де

X обраний із групи, яка складається з



i/або із групи, яка складається з



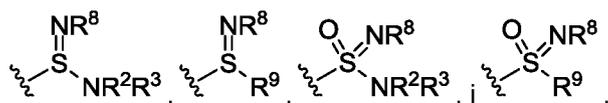
5

і де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, n, x$  і  $u$  мають значення, зазначені в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному тексті.

Ще більш переважний варіант здійснення даного винаходу стосується сполук, які мають наведену вище Формулу (I) або наведену нижче Формулу (II), де

10

X обраний із групи, яка складається з



15

і де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{5'}, R^{6'}, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, n, x$  і  $u$  мають значення, зазначені в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному тексті.

Інший особливо переважний варіант здійснення стосується сполук, які мають наведену вище Формулу (I), де

20

$R^4$  обраний з  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -ацилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу й  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкілу, де алкіл, ацил, алкеніл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи,  $C_{1-3}$ -алкілу, галоген- $C_{1-3}$ -алкілу, O- $C_{1-3}$ -алкілу, O-галоген- $C_{1-3}$ -алкілу;

$R^5$  і  $R^6$ , і  $R^{5'}$  і  $R^{6'}$  незалежно обрані з H і  $C_{1-3}$ -алкілу;

25

або  $R^5$  і  $R^6$ , і  $R^{5'}$  і  $R^{6'}$  незалежно разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, при цьому цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>;

30

або  $R^5$  і  $R^{5'}$ , і  $R^6$  і  $R^{6'}$  незалежно разом із двома сусідніми атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, при цьому цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>;

35

$R^7$  обраний з 6-членного арилу й 5- або 6-членного гетероарилу, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, і заміщені 6-членным арилом і 5- або 6-членным гетероарилом, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, °C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, °C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>- $C_{1-6}$ -алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген- $C_{1-6}$ -алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

40

і де інші замісники мають значення, зазначені в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному тексті.

В іншому кращому варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення,  $R^4$  обраний з  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -ацилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу й  $C_{3-8}$ -гетероциклоалкілу, де алкіл, ацил, алкеніл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи,  $C_{1-3}$ -алкілу, галоген- $C_{1-3}$ -алкілу, O- $C_{1-3}$ -алкілу, O-галоген- $C_{1-3}$ -алкілу.

45

У більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення,  $R^4$  обраний з  $C_{1-3}$ -алкілу й галоген- $C_{1-3}$ -алкілу.

50

У більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення,  $R^4$  обраний з Me(-CH<sub>3</sub>).

В альтернативному переважному варіанті здійснення в комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення,  $R^5$  і  $R^6$ , і  $R^{5'}$  і  $R^{6'}$  незалежно обрані з H, атома галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкілу, N( $C_{1-6}$ -алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкілен-C(=O)NH<sub>2</sub>;

або R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, і R<sup>5'</sup> і R<sup>6'</sup> незалежно разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обрані з O, S або N, при цьому цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;

або R<sup>5</sup> і R<sup>5'</sup>, і R<sup>6</sup> і R<sup>6'</sup> незалежно разом із двома сусідніми атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить 1 або 2 гетероатома, обраних з O, S або N, при цьому цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H.

У більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, і R<sup>5'</sup> і R<sup>6'</sup> незалежно обрані з H, C<sub>1-3</sub>-алкілу й галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу.

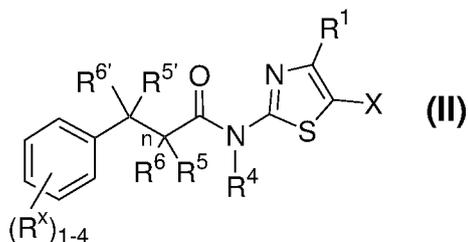
У більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, і R<sup>5'</sup> і R<sup>6'</sup> представляють собою атоми водню.

В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>7</sup> обраний з 6-членного арилу й 5- або 6-членного гетероарилу, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-4 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, 6-10-членного арилу, 5- або 10-членного гетероарилу, O-(6-10-членний арил) і O-(5- або 10-членний гетероарил), де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, °C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, °C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

У більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>7</sup> обраний з 6-членного арила й 5- або 6-членного гетероарила, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, і заміщені 6-членним арилом і 5- або 6-членним гетероарилом, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, °C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, °C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>.

У ще більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>7</sup> обраний з 6-членного арила й 5- або 6-членного гетероарила, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, і заміщені 6-членним арилом і 5- або 6-членним гетероарилом, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з атома галогену, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>.

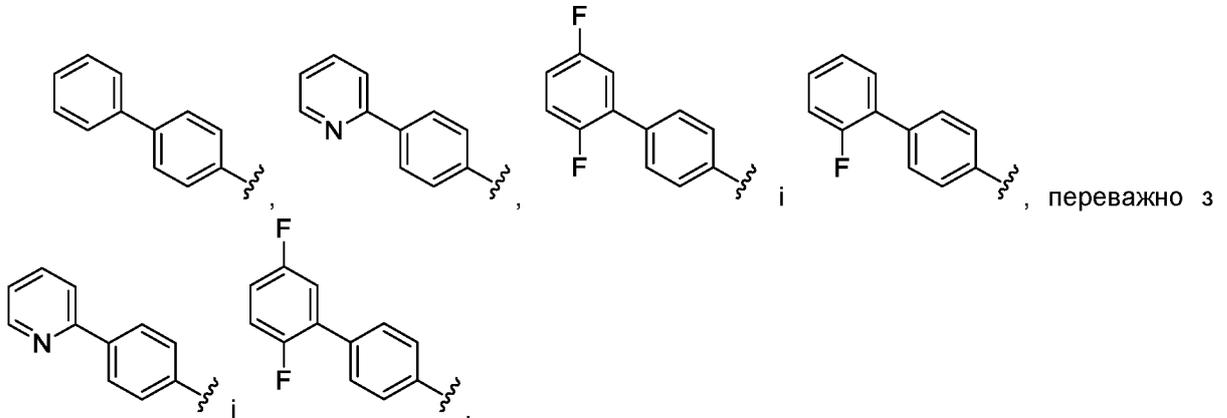
Особливо переважні сполуки, які мають Формулу (I) за будь-яким з описаних вище варіантів здійснення, де R<sup>7</sup> є феніл, необов'язково заміщений 1-4 замісниками (R<sup>x</sup>), які незалежно мають значення, зазначені в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному тексті для можливих замісників R<sup>7</sup>, і які представлені Формулою (II)



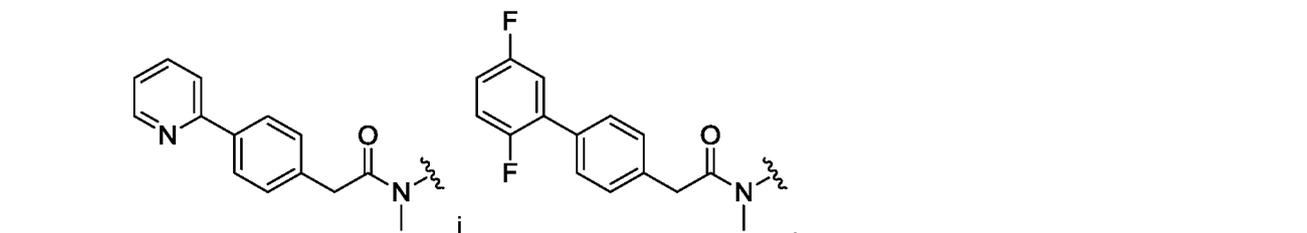
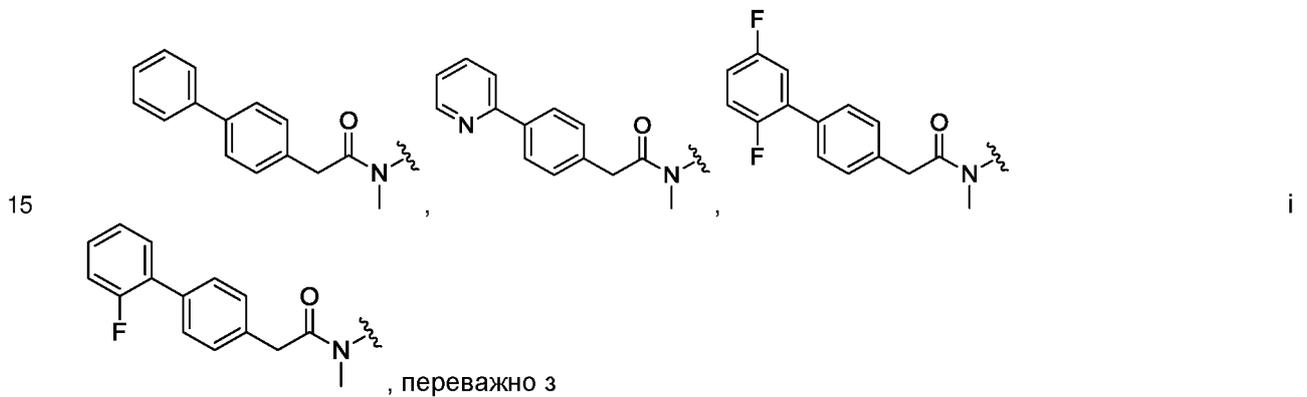
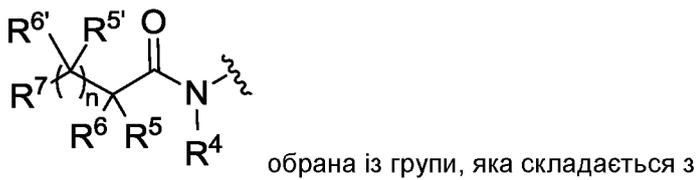
У ще більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>7</sup> обраний з фенілу, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними з F, Cl, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>,

і заміщений 6-членним арилом і 5- або 6-членним гетероарилом, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з F, Cl, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>.

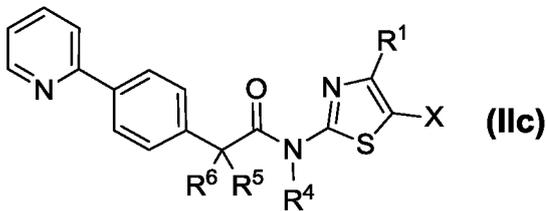
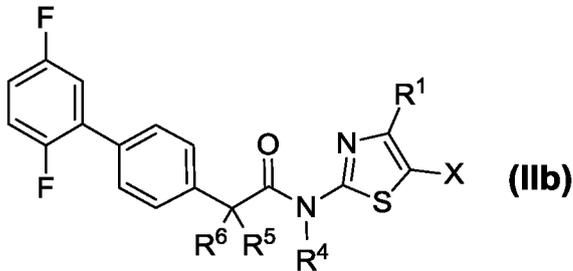
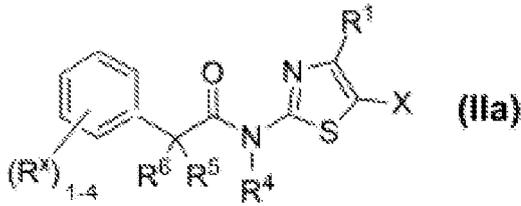
У ще більш переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>7</sup> обраний із групи, яка складається з



10 В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, у Формулі (I) група



20 Переважні сполуки за даним винаходом представлені також наступними Формулами (IIa), (IIb) і (IIc):



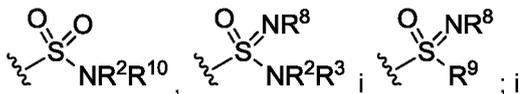
5

де інші замісники мають значення, зазначені в будь-якому з варіантів здійснення, описаних у даному тексті, і де R<sup>x</sup> позначає 1-4 замісників (R<sup>x</sup>), які незалежно мають значення, зазначені в будь-якому з описаних у даному тексті варіантів здійснення для можливих замісників R<sup>7</sup>, переважно 1-4 замісників R<sup>x</sup> незалежно обрані з H, F, Cl, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub> і OCF<sub>3</sub>.

10

В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, у Формулі (I) або (II) група X обрана із групи, яка складається з

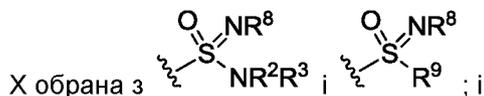
15



R<sup>1</sup> незалежно обраний з C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу й циклопропілу, більш переважно R<sup>1</sup> є Me(-CH<sub>3</sub>).

20

В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, у Формулі (I) або (II) група



25

R<sup>1</sup> незалежно обраний з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, галоген-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу й -NH-C<sub>1-6</sub>-алкілу.

В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно обрані з H, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, -O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, -O-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу й C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно обраними з F, Cl, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

30

або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членний цикл, який містить атоми вуглецю й необов'язково містить один гетероатом, обраний з O, S або N, при цьому цикл не заміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно обраними із групи, яка складається з F, Cl, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

35

R<sup>8</sup> обраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу й O-фтор- C<sub>1-3</sub>-алкілу,

R<sup>9</sup> обраний з C<sub>1-3</sub>-алкілу, т-бутилу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу, циклопропілу, фтор- C<sub>1-3</sub>-алкіл-циклопропілу, -C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу;

R<sup>10</sup> обраний з -CN, OH, і -NO<sub>2</sub>; і

R<sup>12</sup> незалежно обраний з H, Me(-CH<sub>3</sub>) і Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

5 Крім того, у будь-якому з описаних вище або нижче варіантів здійснення замісники можуть окремо або в комбінації один з одним мати наступні значення:

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути незалежно обрані з H, Me(-CH<sub>3</sub>), Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH і -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F.

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути H.

10 R<sup>8</sup> може бути обраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу й O-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу.

R<sup>8</sup> може бути обраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), OMe (-O-CH<sub>3</sub>) і OEt(-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

R<sup>8</sup> може бути обраний з H і CN.

15 R<sup>9</sup> може бути обраний з C<sub>1-3</sub>-алкілу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу, циклопропілу й -C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу.

R<sup>9</sup> може бути обраний з Me(-CH<sub>3</sub>), Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, циклопропілу й оксетану.

R<sup>9</sup> може бути Me(-CH<sub>3</sub>) або циклопропілом.

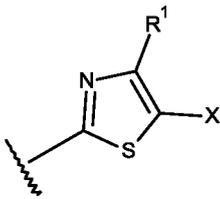
R<sup>9</sup> може бути Me(-CH<sub>3</sub>).

R<sup>10</sup> може бути обраний з -CN, OH, і -NO<sub>2</sub>.

20 R<sup>10</sup> може бути -CN.

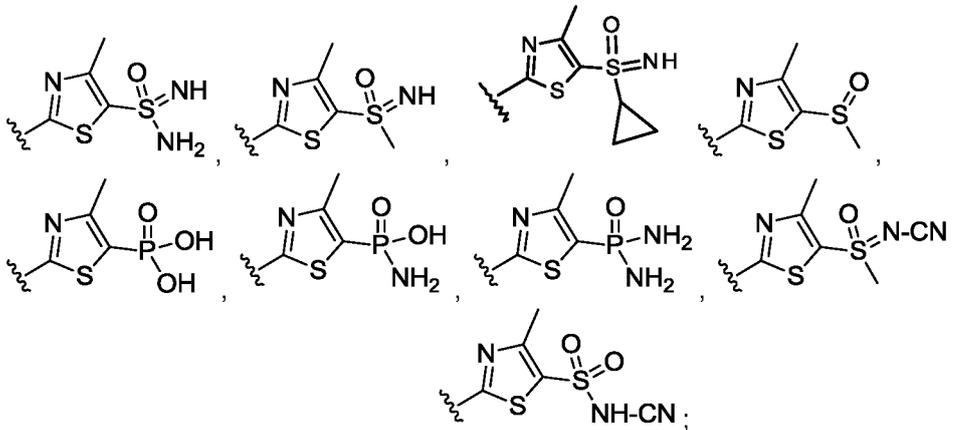
R<sup>12</sup> може бути незалежно обраний з H, Me(-CH<sub>3</sub>) і Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з описаних вище або нижче варіантів здійснення, у Формулі (I) або (II) за даним винаходом група



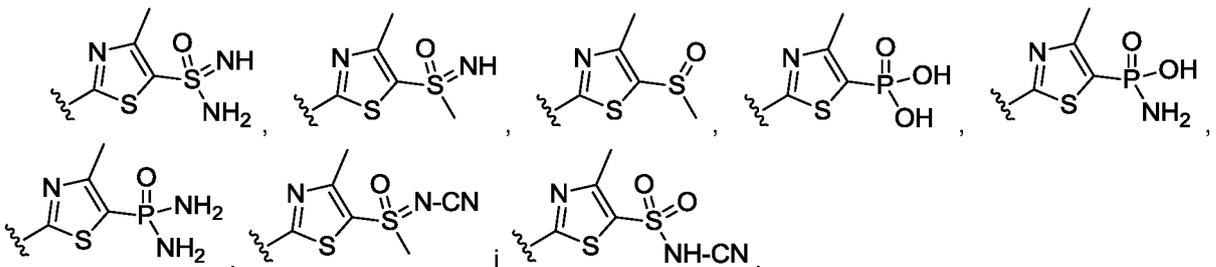
25

обрана з



30

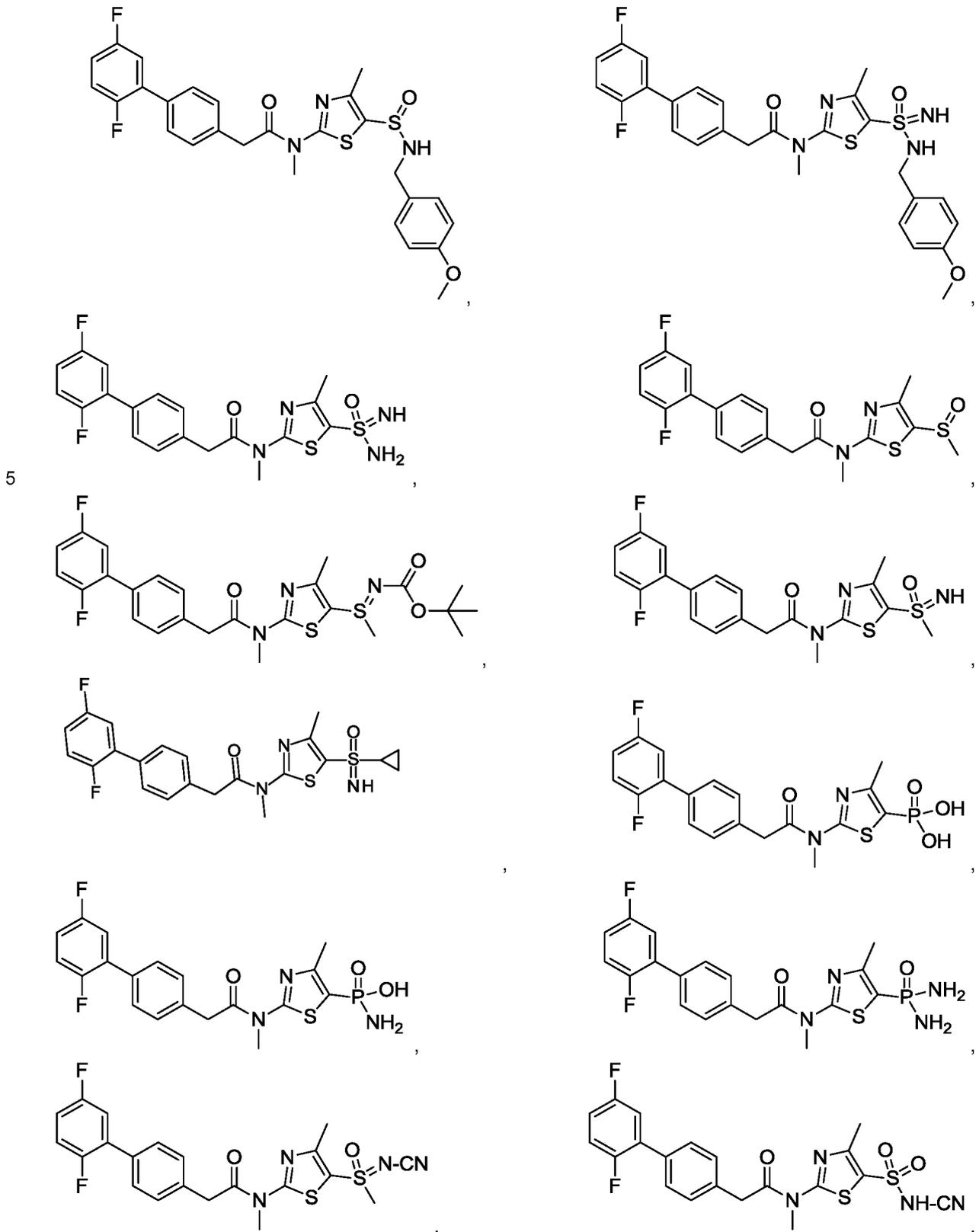
переважно зазначена група обрана з

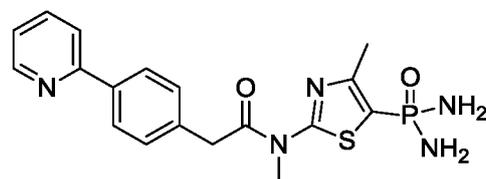
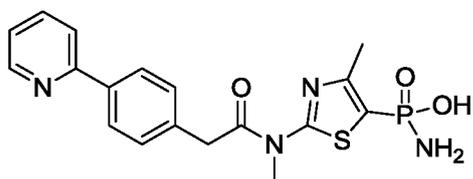
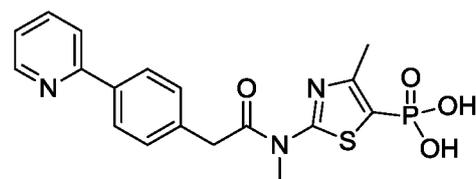
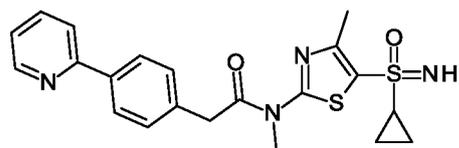
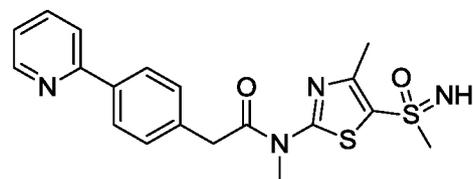
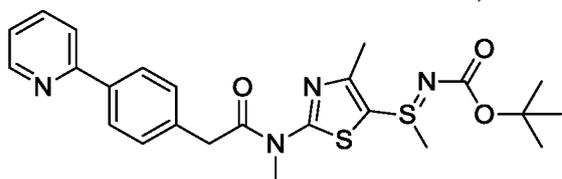
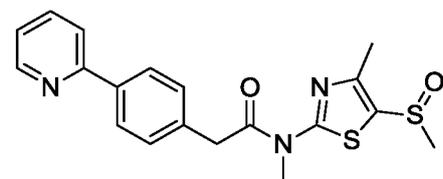
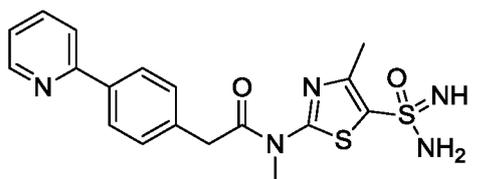
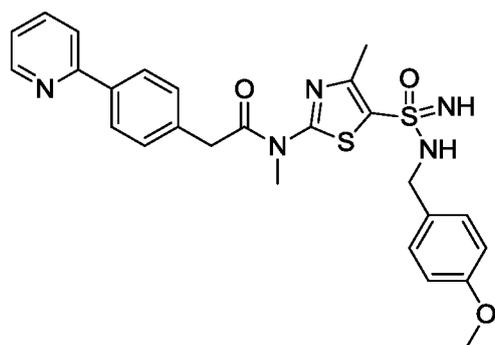
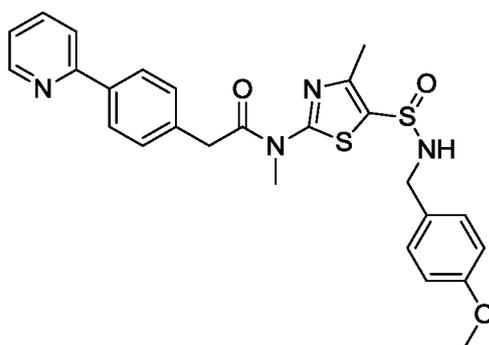


35

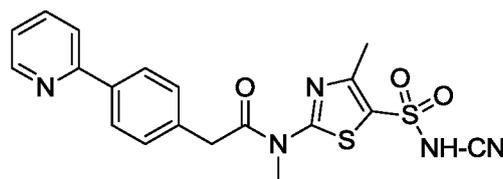
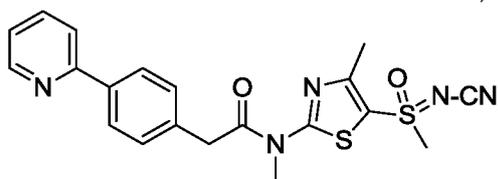
В іншому альтернативному переважному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким з

описаних вище або нижче варіантів здійснення, п обрано з 0 і 1, переважно п рівний 0.  
 Особливо переважні сполуки за даним винаходом представлені наступними формулами:

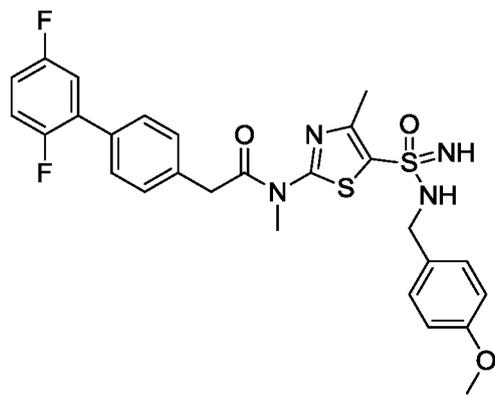
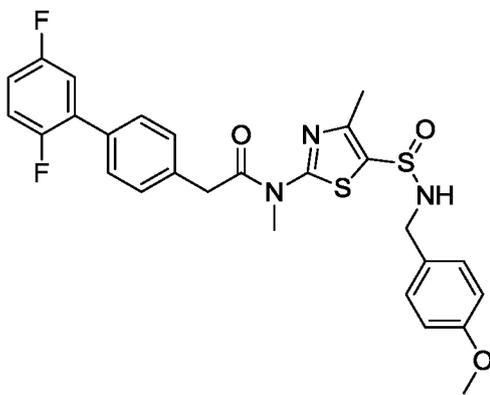




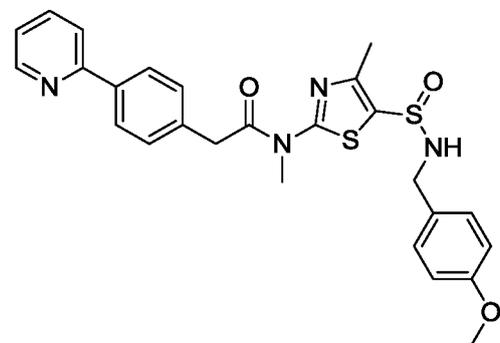
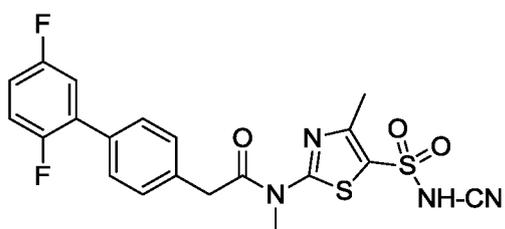
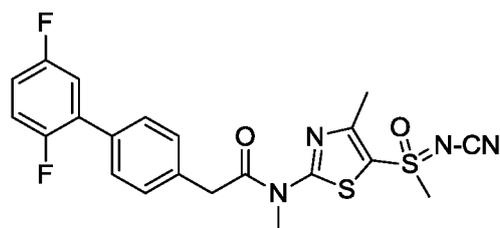
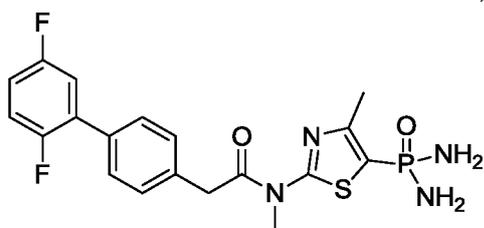
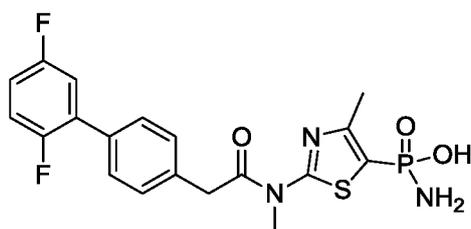
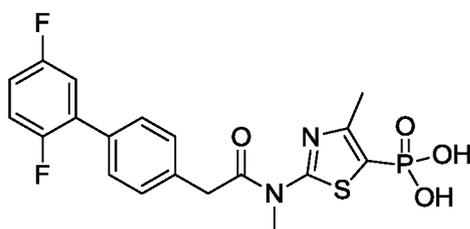
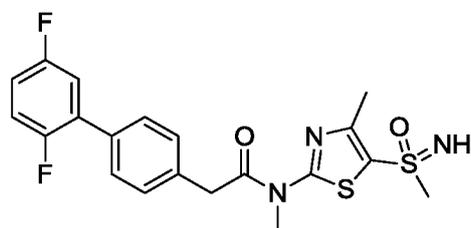
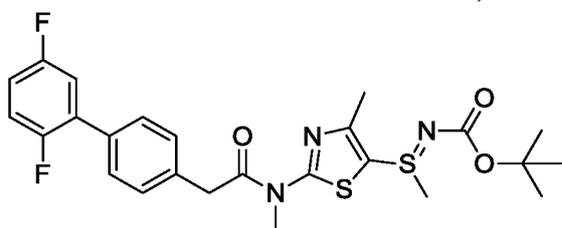
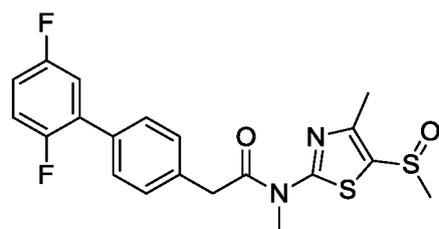
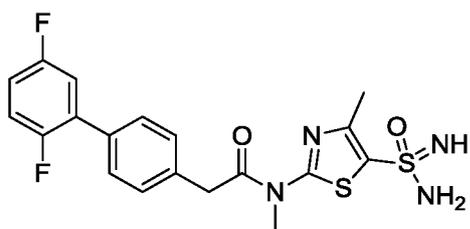
5



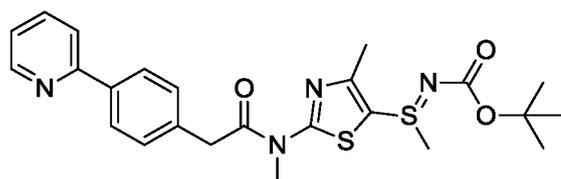
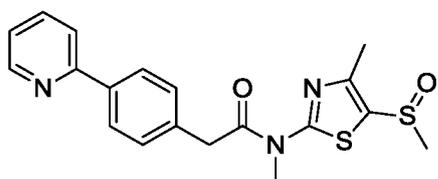
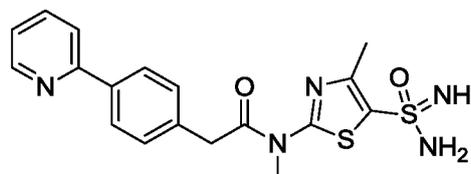
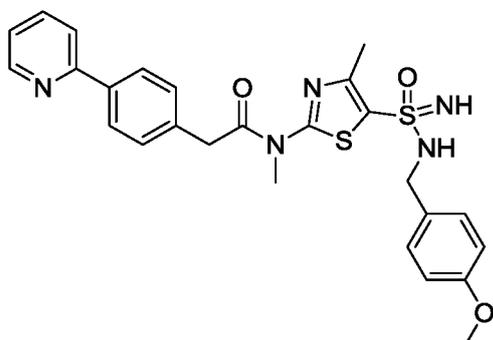
при цьому переважні наступні сполуки:

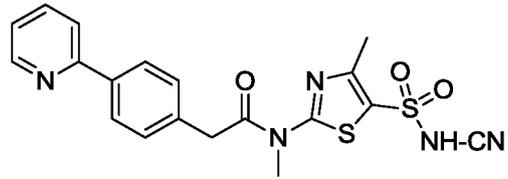
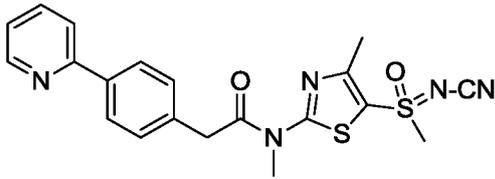
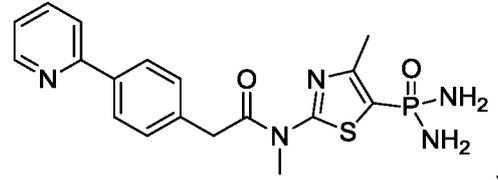
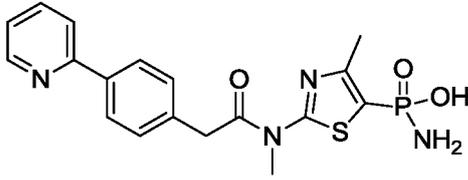
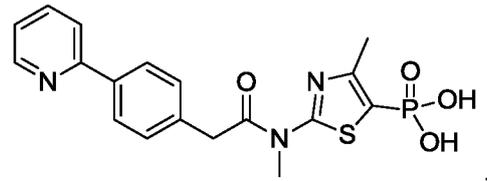
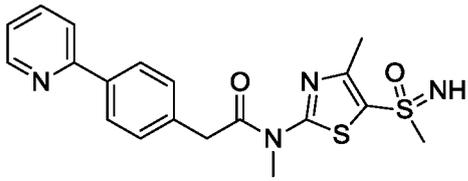


10

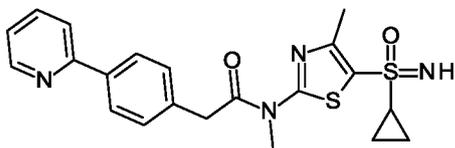
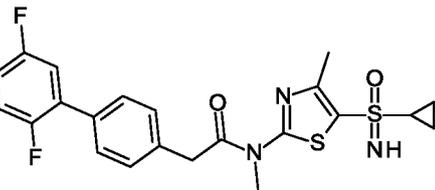
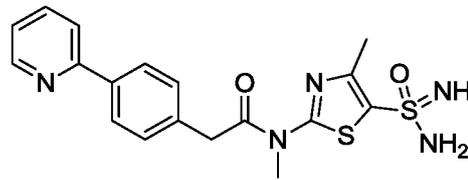
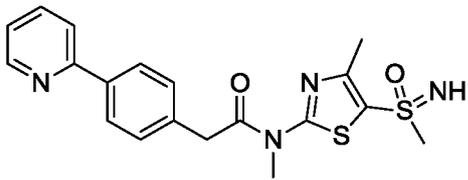
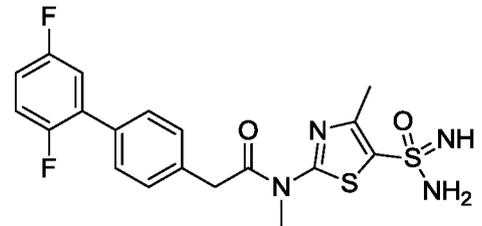
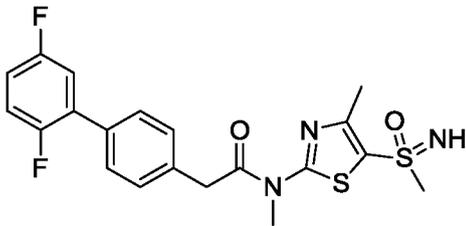


5



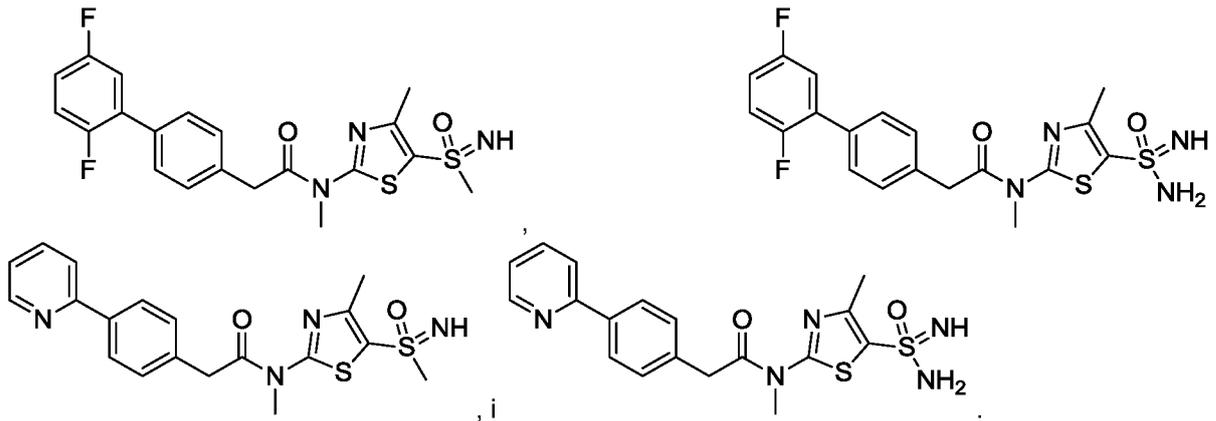


5 більш переважні наступні сполуки:



10

і найбільш переважні наступні сполука:



Інший аспект даного винаходу стосується сполук за будь-яким з описаних вище варіантів здійснення для застосування як лікарського засобу.

Зокрема, цей винахід стосується застосування описаних сполук у лікуванні або профілактиці захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями.

Більш конкретно, даний винахід стосується застосування описаних сполук у лікуванні або профілактиці захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями, викликаними вірусами герпесу, такими як, зокрема, віруси простого герпесу.

В іншому аспекті, цей винахід стосується застосування описаних сполук у лікуванні або профілактиці нейродегенеративних захворювань, викликаних вірусами, таких як, зокрема, хвороба Альцгеймера.

В іншому аспекті, цей винахід стосується застосування описаних сполук у лікуванні й профілактиці герпетичних інфекцій, зокрема, інфекцій простого герпесу, у пацієнтів із проявами герпесу на губах, генітального герпесу й обумовленого герпесом кератиту, хвороби Альцгеймера, енцефаліту, пневмонії, гепатиту; у пацієнтів з подавленим імунітетом, таких як пацієнти зі СНІД, пацієнти з раковими захворюваннями, пацієнти з генетичним імунодефіцитом, пацієнти після трансплантацій; немовлята й діти; у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема, у пацієнтів із простим герпесом, для пригнічення рецидивів (супресивна терапія); у пацієнтів, зокрема, у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема, у пацієнтів із простим герпесом, резистентних до нуклеозидної противірусної терапії, такої як терапія ацикловіром, пенцикловіром, фамцикловіром, ганцикловіром, валацикловіром.

В іншому аспекті, цей винахід стосується описаних сполук, які мають  $IC_{50}$  значенням (HSV-1/Vero) в *in vitro* аналізі активності й селективності HSV-1 на клітинах Vero, описаному в Прикладах у даному винаході, переважно нижче 100 мкМ, більш переважно  $IC_{50}$  нижче 10 мкМ і, зокрема, особливо переважно  $IC_{50}$  нижче 1 мкМ.

В іншому аспекті, цей винахід стосується описаних сполук, які мають значенням  $ED_{50}$  у тваринній моделі *in vivo*, описаній в Прикладах у даному винаході, переважно менше 10 мг/кг для ВПГ-1, більш переважно менше 5 мг/кг для ВПГ-1, і, зокрема, особливо переважно менше 2 мг/кг для ВПГ-1.

В іншому аспекті, цей винахід стосується описаних сполук, які відрізняються відсутністю або зменшеним інгібуванням карбоангідази, зокрема, інгібуванням карбоангідази I і/або карбоангідази II. У контексті даного винаходу, відсутність або зменшення інгібування карбоангідази, зокрема, визначають за значеннями  $IC_{50}$  (інгібуюча концентрація) у тесті активності карбоангідази II згідно з роботою R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. 2006, 11:782 і/або в тесті активності карбоангідази I згідно з роботою A. R. Katritzky et al. J. Med. Chem. 1987, 30:2058, що становлять  $IC_{50} > 2.0$  мкМ, переважно  $> 3.0$  мкМ, більш переважно  $> 5.0$  мкМ. Ще більш переважно, відсутність або зменшення інгібування карбоангідази в контексті даного винаходу, зокрема, визначають за значеннями  $IC_{50}$  (інгібуюча концентрація) в аналізі активності людської карбоангідази II, докладно описаному в Прикладах у даному винаході, що становлять  $IC_{50} > 2.0$  мкМ, переважно  $> 3.0$  мкМ, більш переважно  $> 5.0$  мкМ.

Сполуки за даним винаходом призначені для застосування в профілактиці й лікуванні відповідних порушень і захворювань у людей і тварин.

Відповідно, даний винахід стосується застосування описаних у даному тексті сполук для приготування лікарського засобу.

Крім того, цей винахід стосується способу лікування захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями, такого як захворювання або порушення, пов'язане з вірусними інфекціями, викликаними вірусами герпесу, такими як, зокрема, віруси простого

герпесу, а також способу лікування нейродегенеративних захворювань, викликаних вірусами, таких як, зокрема, хвороба Альцгеймера, при цьому зазначені способи включають уведення людині або тварині, яка потребує такого лікування, ефективної кількості описаної в даному тексті сполуки або композиції, яка містить зазначені сполуки.

5 На практиці, застосовувані сполуки за даним винаходом можна комбінувати в якості діючої речовини в однорідній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до традиційних методик приготування фармацевтичних препаратів. Носій може мати велику кількість форм, залежно від типу готової форми для введення, наприклад, пероральні або парентеральні (включаючи внутрішньовенні). При готуванні композицій для пероральної лікарської форми можна застосовувати будь-який зі звичайних фармацевтичних компонентів, таких як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти, віддушки, консерванти, барвники й т.п. у випадку рідких пероральних готових форм, таких як, наприклад, суспензії, еліксири й розчини; або носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулятори, змашуючі засоби, зв'язуючі засоби, розпушувачі й так далі у випадку твердих пероральних готових форм, таких як, наприклад, порошки, тверді й м'які капсули й таблетки, при цьому тверді пероральні готові форми більш переважні, ніж рідкі готові форми.

Через легкість їх уведення, таблетки й капсули є найбільш переважною пероральною одиничною дозованою формою, і в їхньому випадку, мабуть, застосовують тверді фармацевтичні носії. За необхідності, на таблетки можна наносити покриття із застосуванням стандартних водних або безводних методик. Такі композиції й готові форми повинні містити щонайменше 0.1 % діючої речовини. Процентний вміст діючої речовини в таких композиціях, зрозуміло, може варіюватися й може становити від близько 2 % до близько 60 % від ваги одиничної дозованої форми. Кількість діючої речовини в таких терапевтично придатних композиціях достатня для створення ефективного дозування. Діючі речовини також можна вводити інтраназально, у вигляді, наприклад, рідких крапель або спреїв, або у вигляді очних крапель.

Таблетки, пігулки, капсули й т.п. також можуть містити зв'язувальну речовину, таку як трагакантова камедь, камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, такі як дикальцій фосфат; розпушувач, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота; змашувальна речовина, таке як стеарат магнію; і підсолоджувач, такий як сахароза, лактоза або сахарин. Коли одинична дозована форма є капсулою, вона, крім речовин описаного вище типу, може містити рідкий носій, такий як жирна олія.

Різні інші речовини можна застосовувати в якості покриттів або для зміни фізичної форми лікарського препарату. Наприклад, таблетки можна покривати шелаком, цукром або двома цими речовинами. Сироп або еліксир може містити, крім діючої речовини, сахарозу в якості підсолоджувача, метил- і пропілпарабени в якості консервантів, барвник і ароматизатор, такий як вишневий або апельсиновий ароматизатор.

Сполуки, застосовувані за даним винаходом, також можна вводити парентерально. Розчини або суспензії цих діючих речовин можна готувати у воді, при належному змішуванні з поверхнево-активною речовиною, такою як гідрокси-пропілцелюлоза. Дисперсії можна готувати в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах у оліях. Для стандартних умов зберігання й застосування, дані готові форми містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для ін'єкційного застосування, включають стерильні водяні розчини або дисперсії, і стерильні порошки для приготування стерильних розчинів або дисперсій безпосередньо перед ін'єкцією. У всіх випадках, лікарська форма повинна бути стерильною й повинна бути текучою в такому ступені, щоб забезпечити легке введення через шприц. Вона повинна бути стійка в умовах виробництва й зберігання й повинна бути захищена від забруднюючого впливу мікроорганізмів, таких як бактерії й гриби. Носій може бути розчинник або диспергуюче середовище, яке містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їхні придатні суміші, і рослинні олії.

Можна застосовувати будь-який придатний спосіб уведення для забезпечення ссавця, особливо людини, ефективним дозуванням сполуки за даним винаходом. Наприклад, можна застосовувати пероральне, ректальне, місцеве, парентеральне (включаючи внутрішньовенне), очне, інгаляційне, назальне введення й т.п. Дозовані форми включають таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі й т.п. Переважно сполуки за даним винаходом вводять перорально або у вигляді очних крапель, більш переважно сполуки за даним винаходом вводять перорально.

Ефективне застосовуване дозування діючої речовини може варіюватися залежно від конкретної застосовуваної сполуки, способу введення, патологічного стану, що потребує лікування, і його тяжкості. Таке дозування легко може визначити кваліфікований фахівець у

даній області.

Сполуки за даним винаходом також можна комбінувати з іншими діючими речовинами, зокрема, з однією або більше діючими речовинами, що виявляють сприятливу дію в лікуванні будь-якого з порушень або захворювань, описаних у даному тексті. Зокрема, сполуки за даним винаходом скомбіновані в композиції щонайменше з однією іншою діючою речовиною, ефективною у лікуванні захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями (протівірусні діючі речовини), переважно захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями, викликаними вірусами герпесу, такими як, зокрема, віруси простого герпесу, і, таким чином, у результаті здійснюється так звана комбінована терапія. Щонайменше одна інша діюча речовина, ефективна в лікуванні захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями (протівірусні діючі речовини), переважно обрана із групи, яка складається з нуклеозидних лікарських засобів, таких як ацикловір, валацикловір, пенцикловір, ганцикловір, фамцикловір і трифлуридин, а також таких сполук, як фомкарнет і цидофовір.

Відповідно, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить одну або більше описаних у даному тексті сполук і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і/або наповнювач і/або щонайменше одну іншу діючу речовину, ефективну в лікуванні захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями (протівірусні діючі речовини).

Експериментальна частина

Сполуки за даним винаходом можна одержувати комбінацією способів, відомих у даній області, включаючи методики, описані нижче на Схемах I-III.

Синтез кислотного білдинг-блоку  $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$  можна здійснювати як описано в WO2001/47904 і вводити його в реакцію комбінації з придатним тіазольним білдинг-блоком. Для одержання диалкіл фосфоната Ia, 5-незаміщений тіазол (X=H) можна вводити в реакцію з  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  і диалкіл фосфітом. Диалкіл фосфонат Ia омилують, використовуючи, наприклад, TMSBr, одержуючи фосфонову кислоту Ib, як зображено на Схемі I. Одержання фосфонамідів можна здійснювати обробкою фосфонової кислоти Ib оксалілхлоридом і потім потрібною кількістю аміаку ( $R^2$  і  $R^3=H$ ), первинних і вторинних амінів. Цільові сполуки Ic і Id можна розділити хроматографічно. Уведення придатних заміщених сульфонамідів ( $X=SO_2NR^2R^{10}$ ) можна здійснювати алкілюванням відомого первинного сульфонаміда ( $X=SO_2NH_2$ ) за допомогою галогенід- $R^{10}$  (наприклад, бромціан) або реакцією відомого сульфонілхлоридного інтермедіата ( $X=SO_2Cl$ ) з придатним аміном (наприклад,  $NH_2OH$ ,  $NH_2CN$ ).

$R^{12}$  це не H

$R^{12}$  це не H

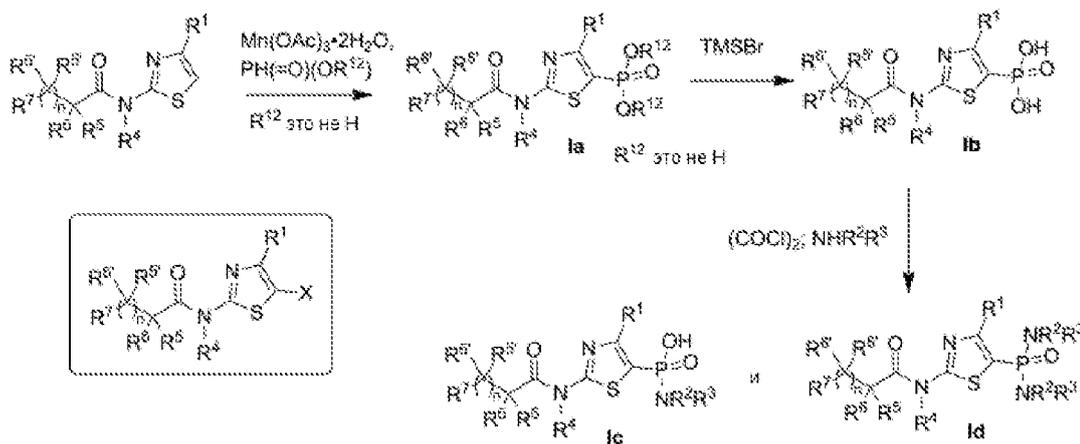
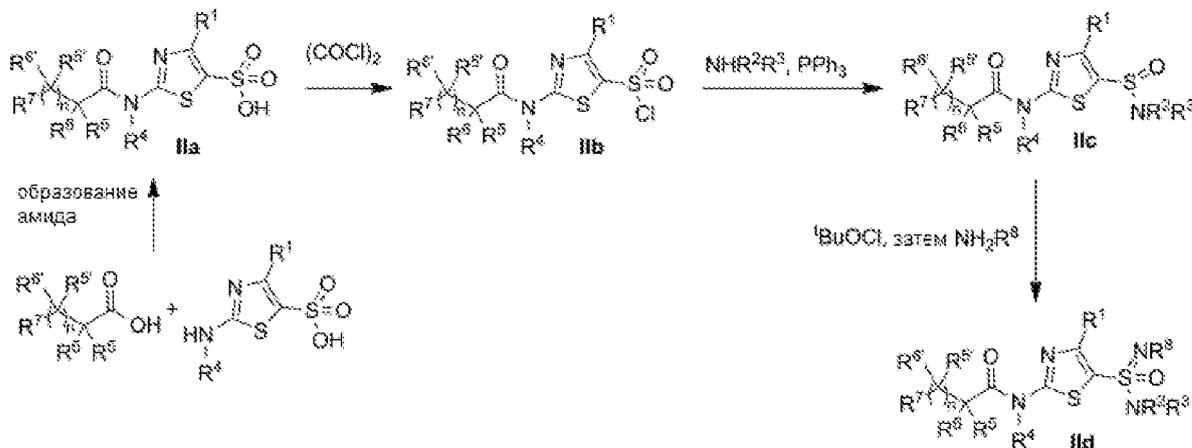


Схема I

Реакція комбінації кислотного білдинг-блоку  $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$  з тіазолом, який містить 5-сульфо кислотний замісник, дає інтермедіат Iia (Схема II), який можна перетворити в сульфонілхлорид Ila обробкою оксалілхлоридом. Реакція отриманого інтермедіата з  $NHR^2R^3$  і трифенілфосфіном дає цільову сполуку IIs, яку на фінальній стадії можна окиснити наприклад, трет-бутилгіпохлоритом у присутності  $NH_2R^8$ , одержуючи цільову сполуку IId. Альтернативний спосіб одержання похідних IId із застосуванням доступних сульфонамідів описаний у роботі Y. Chen et al. (RSC Advances 2015, 5, 4171) і здійснюється через нуклеофільне заміщення сульфонімідоїлхлориду, отриманого in situ, різними амінами. Додаткові способи одержання

похідних IIд описані в роботах Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399 і Chemmedchem 2013, 8, 1067.

утворення амиду



5

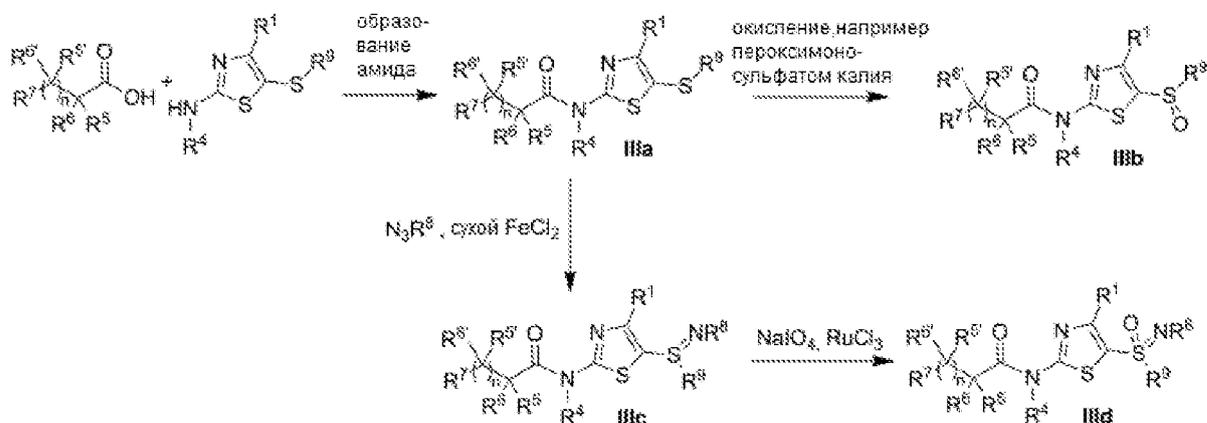
Схема II

окиснення, наприклад, пероксимонно-сульфатом калію

утворення амиду

10 Реакція комбінації кислотного білдинг-блоку  $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$  з алкілтіо-заміщеним тіазолом дає інтермедіат IIIa (Схема III), який можна окиснити до алкілсульфінільного похідного IIIb. Також, окиснення інтермедіата IIIa азидним похідним  $N_3R^8$  і  $FeCl_2$  дає сульфінімідоїльне похідне IIIc, яке можна далі окиснити, наприклад, за допомогою  $NaIO_4/RuCl_3$ , одержуючи сульфонімідоїльне похідне IIIд. У випадку, коли  $R^8$  є ціано-група, можна також застосовувати альтернативний спосіб ( $H_2N-CN$ ,  $PhI(OAc)_2$ , потім  $mCPBA$ ), описаний у роботі S. J. Park et al. (Chemmedchem 2013, 8, 217).

15



20

Схема III

У всіх випадках,  $R^2$ ,  $R^3$  або  $R^8$  можуть служити захисною групою, і цей захист можна знімати, наприклад, як описано в книзі Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3).

На схемах реакції замісники мають значення, зазначені в даному винаході.

25

Абревіатури

HPMC - гідроксипропілметилцелюлоза

DMF - диметилформамід

DXM - дихлорметан

THF - тетрагідрофуран

30

PE - петролейний ефір

DMCO - диметилсульфоксид

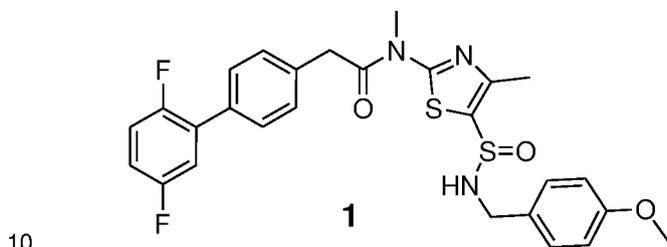
NATU-1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло

[4,5-b]піридиній

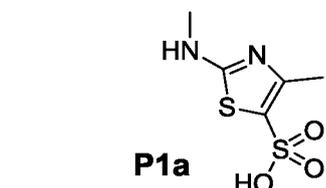
3-оксид

гексафторфосфат

- Rt - кімнатна температура  
 ТФОК - трифтороцтова кислота  
 TMS - триметилсиліл  
 EDC•HCl-1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодимід гідрохлорид  
 5 TBDMSCl - тре-бутилдиметилсиліл хлорид  
 Експериментальна частина  
 Приклад 1: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-(5-(N-(4-метоксибензил)сульфінамоїл)-4-метилтіазол-2-іл)-N-метилацетамід

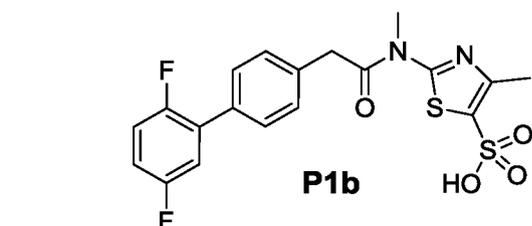


Стадія 1: 4-метил-2-метиламіно-тіазол-5-сульфонова кислота (P1a)



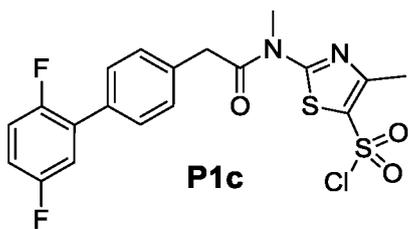
20 Метил-(4-метил-тіазол-2-іл)-амін (3.84 г, 30 ммоль) додавали в хлорсульфонову кислоту (6.0 мл, 90 ммоль) при охолодженні на крижаній лазні. Отриману суміш перемішували протягом ночі, виливали на лід, нейтралізували 6 н. розчином NaOH і випарювали досуха. Отриманий залишок екстрагували гарячим EtOH, і отриманий екстракт упарювали досуха, одержуючи інтермедіат P1a (2.73 г, 44 %).

Стадія 2: 2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-сульфонова кислота (P1b)



30 Розчин сульфонової кислоти P1a (2.73 г, 13 ммоль) і N-метилморфоліну (3.3 мл, 30 ммоль) у ДМФА (5 мл) охолоджували до 0 °С і додавали крижаний розчин 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)оцтової кислоти (2.48 г, 10 ммоль; WO 2003/000259), EDC•HCl (2.11 г, 11 ммоль) і НОВт (1.49 г, 11 ммоль) у ДМФА (7 мл). Отриману суміш доводили до кімнатної температури, перемішували протягом ночі й виливали в Et<sub>2</sub>O. Отриманий осад відокремлювали центрифугуванням і промивали Et<sub>2</sub>O, розбавляли невеликою кількістю ТГФ і охолоджували протягом ночі. Отриманий осад P1b відокремлювали центрифугуванням і використовували далі без подальшого очищення.

35 Стадія 3: 2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-сульфоніл хлорид (P1c)

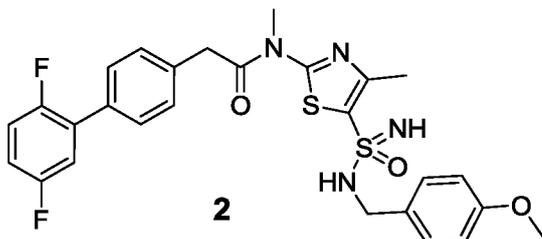


Суспензію сульфенової кислоти P1b (374 мг, 854 мкмоль) у сухому ТГФ (5 мл) перемішували над молекулярними ситами протягом 1 години, потім молекулярні сита відокремлювали, і отриманий розчин охолоджували до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали оксалілхлорид (220 мкл, 2.56 ммоль) і 2 краплі ДМФА. Отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин, потім додавали ще оксалілхлорид (220 мкл, 2.56 ммоль) і 1 краплю ДМФА. Отриману суміш перемішували при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин, упарювали, розчиняли в EtOAc і промивали водяним розчином  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1M) і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи інтермедіат P1c (167 мг, 43 %).

Стадія 4: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-(5-(N-(4-метоксибензил)сульфінаміл)-4-метилтіазол-2-іл)-N-метилацетамід (1)

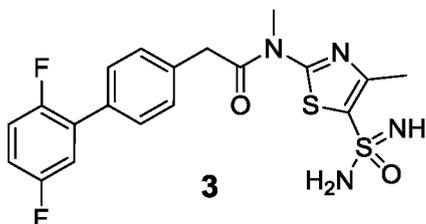
Розчин сульфонілхлориду P1c (167 мг, 366 мкмоль) у ДХМ (2.5 мл) охолоджували до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , потім додавали  $\text{NEt}_3$  (102 мкл, 732 мкмоль) і охолоджений розчин  $\text{PPh}_3$  (86 мг, 329 мкмоль) і п-метоксибензил аміну (72 мкл, 549 мкмоль) у ДХМ (0.8 мл). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  і протягом 1 години за кімнатної температури, після чого розбавляли петролейним ефіром (40 мл). Отриманий осад розчиняли в ДХМ (2 мл) і знову осаджували додаванням  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 мл). Надосадовий розчин упарювали досуха, і залишок використовували без подальшого очищення. MS знайдене:  $542.3\text{ [M+H]}^+$ .

Приклад 2: 2-[4-(2,5-дифторфеніл)феніл]-N-[5-[[4-(метоксибензил)аміно]сульфонімідоіл]-4-метил-тіазол-2-іл]-N-метил-ацетамід



Розчин сполуки 1 (приблизно 90 мкмоль) у сухому ТГФ (1.5 мл) охолоджували до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Потім додавали трет-бутилгіпохлорит у сухому ТГФ (100 мкл), отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , гасили додаванням  $\text{NH}_3$  (0.5 M розчин у ТГФ; 810 мкл, 405 мкмоль), перемішували протягом 1 години при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  і осаджували додаванням петролейного ефіру (30 мл). Отриманий сирий продукт 2 використовували без подальшого очищення в наступній стадії.

Приклад 3: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамімідоїлтіазол-2-іл)ацетамід

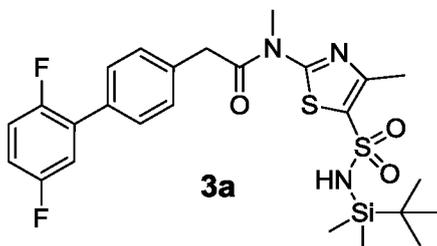


У розчин п-метоксибензилсульфонімідаміда 2 (приблизно 40 мкмоль) в MeCN (0.5 мл) додавали розчин церій(IV)-амоній нітрату (110 мг, 200 мкмоль) у воді (100 мкл), і отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. Органічний шар відокремлювали, а водний шар знову екстрагували ацетонітрилом. Об'єднані органічні шари розбавляли водою до співвідношення MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ =7:1 і очищали методом ВЕРХ, одержуючи

цільовий продукт 3.1 Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 7.58-7.54 (м, 3H), 7.37 (д, 2H), 7.17-7.06 (м, 3H), 4.17 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.63 (с, 3H). MS знайдене: 437 [M+H]<sup>+</sup>.

Альтернативно, сполуку із Прикладу 3 можна одержувати в такий спосіб:

5 Стадія 1: N-(5-(N-(трет-бутилдиметилсиліл)сульфамойл)-4-метилтіазол-2-іл)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамід (3a)

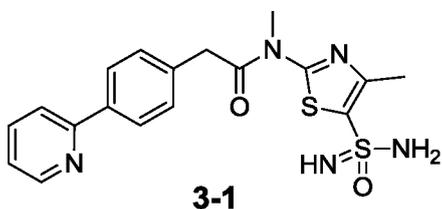


10 У розчин 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамойлтіазол-2-іл)ацетаміда (250 мг, 572 мкмоль; отриманий як описано в WO2001/47904) у ДМФА (3 мл) додавали NaH (1.14 ммоль, 46 мг; 60 %-на суспензія в мінеральній олії), і отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Після додавання триетиламіну (2.86 ммоль, 399 мкл) реакційну суміш охолоджували до -20 °С, додавали охолоджений (-20 °С) розчин TBDMSCl (2.86 ммоль, 429 мг) у сухому ТГФ (1 мл) і продовжували перемішування  
15 протягом 60 год. за кімнатної температури. Отриману суміш виливали у воду й двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали двічі водою, двічі насиченим водняним розчином NaHCO<sub>3</sub>, один раз насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали досуха. Отриманий сирий інтермедіат 3a використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

20 Стадія 2: 2-(2',5'-дифтор-біфеніл-4-іл)-N-[5-сульфінімідамідо-4-метил-тіазол-2-іл]-N-метил ацетамід (Приклад 3)

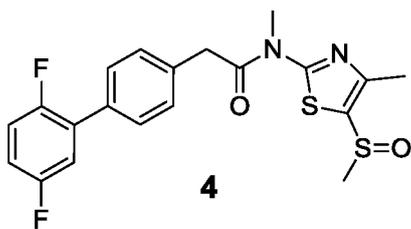
У розчин інтермедіата 3a (близько 286 мкмоль) у ДХМ (3 мл) додавали триетиламін (1.43 ммоль, 200 мкл), і суміш охолоджували до -20 °С. Потім додавали охолоджений (-20 °С) розчин трифенілфосфіндихлориду (572 мкмоль, 191 мг) у ДХМ (600 мкл). Перемішування  
25 продовжували протягом 2.5 год. за кімнатної температури, і отриману суміш виливали в суміш 25 %-ного NH<sub>3</sub> (водяний розчин) і ТГФ (1:2, об./об., 30 мл) при охолодженні льодом. Органічну фазу відокремлювали й розбавляли етилацетатом. Водну фазу екстрагували етилацетатом, і органічні фази поєднували, промивали водою, двічі 1М розчином KHSO<sub>4</sub>, один раз насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали досуха. Сирий продукт розчиняли в ДХМ (1 мл) і осаджували додаванням петролейного ефіру. Отриманий осад розчиняли в ДХМ (1 мл) і осаджували додаванням Et<sub>2</sub>O, одержуючи цільовий продукт 3 (79 мг, 50 % за дві стадії).

35 Приклад 3-1: N-метил-N-(4-метил-5-сульфамімідоїлтіазол-2-іл)-2-(4-(піридин-2-іл)феніл)ацетамід

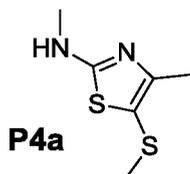


40 Приклад 3-1 одержували за методикою, що застосовувалася для синтезу сполуки із Прикладу 3, з використанням (4-піридин-2-іл-феніл)оцтової кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц) δ: 8.68-8.67 (с, 1H), 8.06-8.04 (с, 1H), 7.95-7.93 (м, 3H), 7.67-7.46 (м, 4H), 4.24 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.65 (с, 3H). MS знайдене: 402 [M+H]<sup>+</sup>, 201,5 [M+2H]<sup>2+</sup>.

Приклад 4: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфініл)тіазол-2-іл)ацетамід



Стадія 1: N, 4-диметил-5-(метилтіо)тіазол-2-амін (P4a)



5

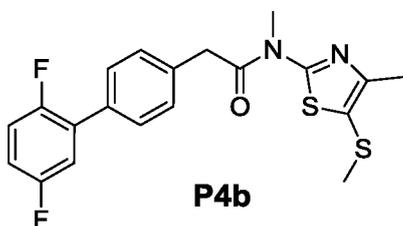
У розчин 5-бром-N, 4-диметилтіазол-2-аміну (2.06 г, 9.95 ммоль) в MeOH (20 мл) повільно при охолодженні льодом додавали розчин NaSMe (1.74 г, 24.9 ммоль) в MeOH (15 мл). Отриману суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 2 годин, упарювали й суспендували в MeCN. Після центрифугування відокремлювали надосадовий розчин і упарювали. Отриману тверду речовину суспендували в Et<sub>2</sub>O і центрифугували, одержуючи інтермедіат P4a.

10

Інші сполуки можна одержувати, застосовуючи NaS-Z, де Z обраний із групи, яка складається з C<sub>1-3</sub>-алкілу, т-бутилу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу, циклопропілу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілциклопропілу, -C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу.

15

Стадія 2: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилтіо)тіазол-2-іл)ацетамід (P4b)



20

Розчин аміну P4a (994 мг; 5.71 ммоль) і DIPEA (1.89 мл, 11.4 ммоль) у ДМФА (3 мл) охолоджували до -20 °C, потім додавали охолоджений розчин 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)оцтової кислоти (1.56 г, 6.28 ммоль; WO 2003/000259) і HATU (2.39 г, 6.28 ммоль) у ДМФА (5 мл), отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі, виливали у воду й екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (2x) і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарювали й очищали методом колоночної хроматографії (PE/ДХМ = від 1:0 до 1:1), одержуючи інтермедіат P4b (625 мг, 27 %).

25

Стадія 3: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(метилсульфініл)тіазол-2-іл)ацетамід (4)

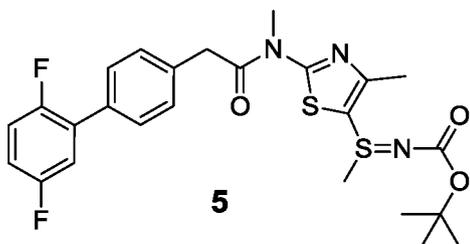
30

Розчин інтермедіата P4b (1.4 г, 3.46 ммоль) в MeOH (35 мл) охолоджували до 0 °C, потім додавали пероксимонсульфат калію (1.09 г, 1.77 ммоль) у воді (18 мл), і отриманий розчин перемішували протягом 20 хв. при 0 °C, гасили насиченим розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2x) і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарювали й очищали методом колоночної хроматографії (PE/ДХМ/MeOH=1:0:0, потім 1:1:0, потім 0:19:1), одержуючи цільову сполуку 4 (419 мг, 29 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) δ: 7.57-7.53 (м, 2H), 7.37 (д, 2H), 7.17-6.98 (м, 3H), 4.09 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). MS знайдене: 421.3 [M+H]<sup>+</sup>, 841.5 [2M+H]<sup>+</sup>.

35

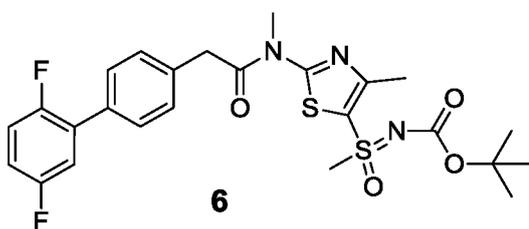
Приклад 5: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилетокси)карбоніл)сульфінімідойл)тіазол-2-іл)ацетамід

40



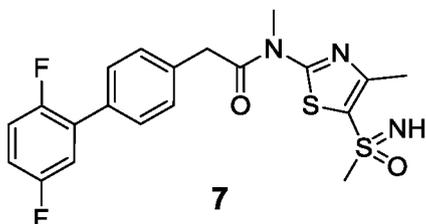
Розчин сполуки P4b (197 мг, 390 мкмоль) і трет-бутил азидоформіата (277 мг, 1.95 ммоль) у сухому, дегазованому ДХМ (1.5 мл) охолоджували до  $-20^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону. Потім додавали безводний  $\text{FeCl}_2$  (49 мг, 390 мкмоль), отриманий розчин доводили до кімнатної температури й перемішували протягом 4 год., розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднаний органічний шар промивали водою й насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи цільову сполуку 5. MS знайдено: 520.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 6: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метил-N-((1,1-диметилетокси)карбоніл)сульфонімідоіл)тіазол-2-іл)ацетамід



У розчин сполуки 5 (100 мг, 193 мкмоль) у ТГФ (10 мл) додавали розчин  $\text{NaIO}_4$  (206 мг, 963 мкмоль) у воді (3 мл) і розчин гідрату хлориду рутенію(III) у воді (330 мкл). Через 5 хвилин отриману суміш розбавляли водою й етилацетатом і екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднаний органічний шар промивали водою й насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали й очищали методом ВЕРХ, одержуючи цільову сполуку 6.

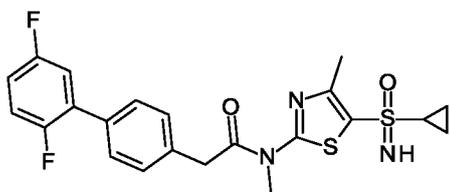
Приклад 7: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-(S-метилсульфонімідоіл)тіазол-2-іл)ацетамід



У розчин сполуки 6 у ДХМ додавали 50 %-ний водяний розчин ТФОК при  $-20^{\circ}\text{C}$ , отриману суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури, упарювали й ліофілізували з розчину в суміші трет-БуОН/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1), одержуючи цільову сполуку 7.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$ : 7.56-7.53 (м, 2H), 7.36 (д, 2H), 7.18-6.95 (м, 3H), 4.08 (с, 2H), 3.75 (с, 3H), 2.95 (с, 3H), 2.51 (с, 3H). MS знайдено: 436.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 7а: N-[5-(циклопропілсульфонімідоіл)-4-метил-тіазол-2-іл]-2-[4-(2,5-дифторфеніл)феніл]-N-метил-ацетамід

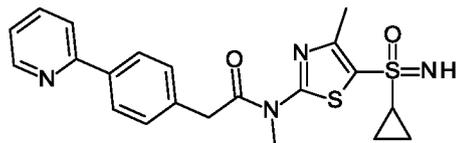
Аналогічним способом можна одержувати сполуку Приклад 7а, застосовуючи  $\text{NaS-Z}$ , де Z є циклопропіл:



7a

Приклад 7b: N-[5-(циклопропілсульфонімідоїл)-4-метилтіазол-2-іл]-N-метил-2-[4-(2-піридил)феніл]ацетамід

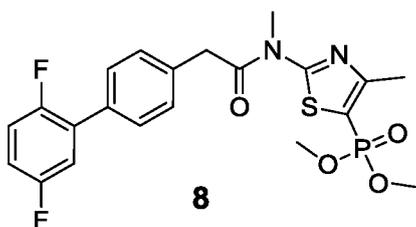
5



7b

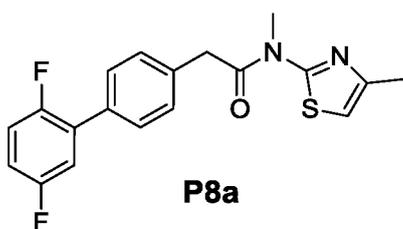
Приклад 7b можна одержувати аналогічно Прикладу 7a, застосовуючи придатні білдинг-блоки.

10 Приклад 8: Диметил (2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-іл)фосфонат



15

Стадія 1: 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метилтіазол-2-іл)ацетамід (P8a)



20 Розчин 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)оцтової кислоти (648 мг, 2.61 ммоль; WO 2003/000259), EDC·HCl (510 мг, 2.61 ммоль) і HOBt (320 мг, 2.37 ммоль) у ДМФА (1.6 мл) охолоджували до 0 °С, потім додавали охолоджений розчин N, 4-диметилтіазол-2-аміну (304 мг, 2.37 ммоль) і N-метилморфоліну (235 мкл, 2.61 ммоль) у ДМФА (1.6 мл). Отриману суміш доводили до кімнатної температури й перемішували протягом ночі, виливали у воду й екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином

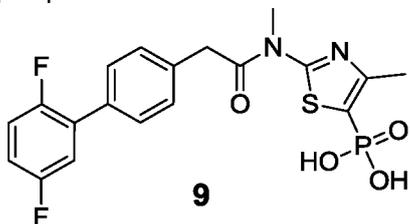
25 NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали, одержуючи інтермедіат P8a (677 мг, 72 %).

Стадія 2: Диметил (2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-іл)фосфонат (8)

30 У розчин інтермедіата P8a (670 мг, 1.85 ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (25 мл) додавали Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.49 г, 5.55 ммоль), і отриману суміш нагрівали до 80 °С. Потім додавали диметилфосфіт (327 мкл, 2.78 ммоль). Через 1.5 години додавали ще Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.75 г) і диметилфосфіт (218 мкл). Через 1.5 години реакційну суміш охолоджували, виливали у воду й екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний шар промивали водою, насиченим

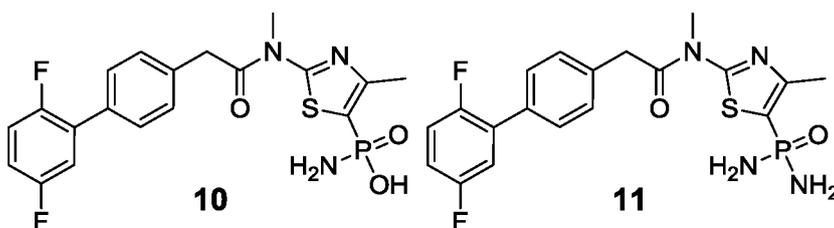
розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2x) і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали й очищали методом колоночної хроматографії ( $\text{ДХМ/MeOH} = \text{від } 1:0 \text{ до } 25:1$ ), одержуючи цільову сполуку 8 (539 мг). MS знайдене: 467.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 933.6  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 9: 2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-іл)фосфонова кислота



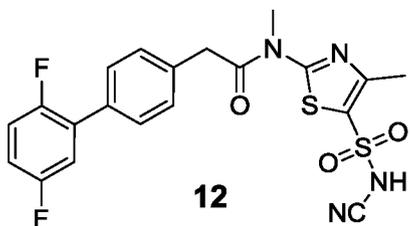
Складний ефір 8 (539 мг) розчиняли в  $\text{MeCN}$  і охолоджували до  $-20^\circ\text{C}$ , потім додавали  $\text{TMSBr}$  (1.5 мл), і отриману суміш перемішували за кімнатної температури протягом ночі. Додавали ще  $\text{TMSBr}$  (1.5 мл), і суміш перемішували при  $45^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, виливали в крижаний  $\text{EtOH}$ , упарювали й послідовно упарювали разом з  $\text{EtOH}$ , трет- $\text{BuOH}$  і  $\text{Et}_2\text{O}$ . Ліофілізація із трет- $\text{BuOH}$  дала тверду цільову сполуку 9 (620 мг).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O/ТГФ-d}_8/\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 МГц)  $\delta$ : 7.53-7.49 (м, 2H), 7.36 (д, 2H), 7.22-7.00 (м, 3H), 4.11 (с, 2H), 3.70 (с, 3H), 2.47 (д, 3H). MS знайдене: 439.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 877.4  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 10 і Приклад 11: п-(2-(2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамідо)-4-метилтіазол-5-іл) фосфоамідна кислота (10) і N-(5-(діамінофосфорил)-4-метилтіазол-2-іл)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамід



Розчин сполуки 9 (240 мг, 548 мкмоль) у сухому ТГФ (8 мл) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , потім додавали оксалілхлорид (71 мкл, 822 мкмоль) і одну краплю ДМФА, перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. і потім протягом 2 годин за кімнатної температури. Потім додавали ще оксалілхлорид (71 мкл, 822 мкмоль) і дві краплі ДМФА, упарювали й два рази співупарювали із ТГФ. Отриману тверду речовину розчиняли в ТГФ, охолоджували до  $-20^\circ\text{C}$  і гасили 12 %-ним водяним розчином  $\text{NH}_3$ . Через 20 хв. додавали  $\text{EtOAc}$ . Органічну фазу нейтралізували 6н. розчином  $\text{HCl}$  і екстрагували етилацетатом (2x). Об'єднаний органічний шар промивали водою й насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали й очищали методом ВЕРХ ( $\text{H}_2\text{O/ACN}+0.1\% \text{ ТФОК} = \text{від } 1:0 \text{ до } 0:1$ ), одержуючи суміш цільової сполуки 10 (17 % за УФ) і цільової сполуки 11 (82 % за УФ). Моноамід 10, MS знайдене: 437.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 873.5  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ ; діамід 11, MS знайдене: 438.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 875.3  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

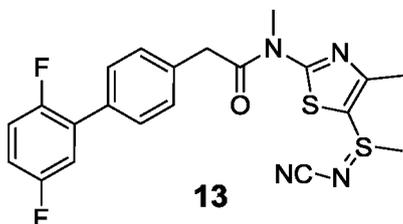
Приклад 12: N-(5-(N-ціаносульфамойл)-4-метилтіазол-2-іл)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метилацетамід



Розчин 2-(2',5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)-N-метил-N-(4-метил-5-сульфамойлтіазол-2-іл)ацетаміду (200 мг, 458 мкмоль; отриманий як описано в  $\text{WO}2001/47904$ ) у сухому ДМФА (2 мл) перемішували з  $\text{NaN}$  (916 мкмоль, 37 мг 60 %-ної суспензії в мінеральній олії) протягом 1 год. за кімнатної температури. Додавали триетиламін (4.6 ммоль, 641 мкл) і охолоджували до  $-20^\circ\text{C}$ . При охолодженні на крижаний лазні краплями додавали бромціан (2.3 ммоль, 242 мг) у сухому ДМФА (2 мл), отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й

перемішували протягом 16 год. Суміш виливали у воду й двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали двічі 1М розчином  $\text{KHSO}_4$ , насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали. Продукт розчиняли в ТГФ (2 мл) і осаджували додаванням  $\text{Et}_2\text{O}$  (приблизно 20 мл), очищали методом ВЕРХ, одержуючи цільовий продукт 12 (38 мг, 18 %). MS знайдене: 463.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 925.4  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

Приклад 13: N-[5-(N-ціано-S-метил-сульфінімідоїл)-4-метил-тіазол-2-іл]-2-[4-(2,5-дифторфеніл)феніл]-N-метил-ацетамід



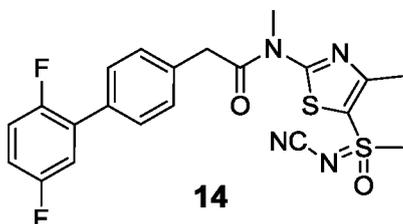
10

Інтермедіат Р4b (250 мг, 619 мкмоль) і ціанамід (2 1.24 ммоль, 52 мг) розчиняли в  $\text{MeCN}$  (3 мл) і охолоджували до  $-20^\circ\text{C}$ . Додавали охолоджений ( $-20^\circ\text{C}$ ) розчин  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (219 мг, 681 мкмоль) в  $\text{MeCN}$  (5 мл). Отриманий розчин повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури. Продукт осаджували додаванням  $\text{Et}_2\text{O}$  (приблизно 30 мл) і залишали при  $-20^\circ\text{C}$  на ніч. Отриманий осад відокремлювали центрифугуванням і промивали діетиловим ефіром. Отриманий осад містить продукт із чистотою приблизно 85 %. Осад суспендували в ацетонітрилі (0.5 мл) і двічі відокремлювали центрифугуванням, одержуючи цільовий продукт 13 (98 мг, 35 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц)  $\delta$ : 7.56 (м, 2H), 7.40 (м, 2H), 7.16-7.04 (м, 3H), 4.17 (с, 2H), 3.82-3.81 (м, 3H), 3.21 (м, 3H), 2.59-2.58 (м, 3H). MS знайдене: 445.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 889.4  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

20

Приклад 14: N-[5-(N-ціано-S-метил-сульфінімідоїл)-4-метил-тіазол-2-іл]-2-[4-(2,5-дифторфеніл)феніл]-N-метил-ацетамід



25

Сполуку із Прикладу 13 (18 мг, 40 мкмоль) розчиняли в ТГФ (1.5 мл). За кімнатної температури додавали розчин  $\text{NaIO}_4$  (48 мг, 224 мкмоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (800 мкл) і  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5.4 мг, 26 мкмоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мкл), і отриману суміш інтенсивно перемішували. Через 5 хв. знову додавали 1 мл ТГФ, 48 мг  $\text{NaIO}_4$ , розчиненого в 800 мкл  $\text{H}_2\text{O}$ , і 5,4 мг  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , розчиненого в 300 мкл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакцію зупиняли через 15 хв. (вливаючи в суміш вода/ $\text{EtOAc}$ ). Продукт двічі екстрагували ефіром, органічну фазу промивали водою (2х), насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали досуха. Продукт очищали методом препаративної оберненофазної ВЕРХ. Вихід сполуки 14 становив 12 мг (26 мкмоль; 65 %).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$ : 7.57-7.54 (д, 2H), 7.37 (м, 2H), 7.14-7.01 (м, 3H), 4.11 (с, 2H), 3.77 (м, 3H), 3.40 (м, 3H), 2.66 (м, 3H). MS знайдено 461.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 921.4  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

35

#### Біологічні тести

Сполуки, які мають загальну Формулу (I) і Формулу (II) за даним винаходом, демонструють несподіваний спектр дії. Вони не тільки мають противірусну дію, особливо проти представників групи вірусів герпесу, зокрема проти вірусу простого герпесу (ВПГ, HSV), але також характеризуються поліпшеною розчинністю й меншою активністю у відношенні карбоангідрази. Такі характеристики даних сполук приводять до поліпшеного фармакокінетичного профілю й, як наслідок, до високої противірусної активності *in vivo*. Тому дані сполуки можуть застосовуватися для лікування й профілактики порушень, викликаних вірусами, особливо вірусами герпесу, зокрема порушень, викликаних вірусами простого герпесу.

40

45

Сполуки, які мають загальну Формулу (I) і Формулу (II) за даним винаходом, демонструють неочікувано знижену активність у відношенні карбоангідрази.

Таким чином, дані сполуки не мають нецільової активності або мають щонайменше знижену нецільову активність, зокрема характеризуються відсутністю побічних ефектів або зниженими побічними ефектами, викликаними карбоангідразною активністю, такими як уротеліальна гіперплазія або диуретична фармакологічна активність (G. Durand-Cavagna et al. *Fund. Appl. Toxicol.* 1992, 18:137).

Підвищена розчинність полегшує введення даних сполук до складу препаратів, поліпшує ADME характеристики, і особливо сприятлива для приготування препаратів для внутрішньовенного введення.

Розчинність у воді (PBS, pH 7.4) визначали в Eurofins, Cerep, Panlabs згідно з роботою С. А. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997, 46:3.

Активність *in vitro*

Віруси й клітини:

Вірус простого герпесу HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F, HSV-2 MS, клінічні ізоляти HSV і резистентні штами HSV) вирощували на клітинах Vero (ATCC CCL-81) у наступних умовах: клітини вирощували в середовищі M199 (5 % фетальна бичача сироватка, 2 мМ глютамін, 100 МО/мл пеніцилін, 100 мкг/мл стрептоміцин) у флаконах для клітинних культур при 37 °С і 5 % CO<sub>2</sub>. Клітини розділяли двічі на тиждень (1:4). Для інфікування середовище видаляли, клітини промивали розчином Хенкса, обробляли розчином 0.05 % трипсину, 0.02 % ЕДТА й інкубували із щільністю 4×10<sup>5</sup> клітин/мл в описаних вище умовах 24 години. Середовище видаляли й додавали розчин вірусу із множинністю зараження <0.05 в обсязі 2 мл на 175 см<sup>2</sup> поверхні. Інфіковані клітини інкубували при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 1 години, потім доводили обсяг середовища до 50 мл на 175 см<sup>2</sup> флакона. Через 3 дні після інфікування в культурах були видні явні ознаки цитопатичного ефекту. Вірус вивільняли за допомогою дворазового заморожування (-80 °С) і відтавання (37 °С) інфікованих культур. Залишки клітин видаляли центрифугуванням (300g, 10 хв., 4 °С) і заморожували надосадовий розчин у вигляді аліквотних проб при -80 °С.

Титр вірусу визначали за допомогою аналізу бляшкоутворення. Із цією метою висівали клітини Vero в 24-ямковій планшеті із щільністю 4×10<sup>5</sup> клітин на лунку й після 24 годин інкубування (37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>) інфікували додаванням 100 мкл інокулята (розведення (від 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-12</sup>) стокового вірусного розчину). Через 1 годину після інфікування видаляли середовище й покривали клітини додаванням 1 мл покривного поживного середовища (0.5 % метилцелюлоза, 0.22 % бікарбонат натрію, 2 мМ глютамін, 100 МО/мл пеніцилін, 100 мкг/мл стрептоміцин, 5 % фетальної бичачої сироватки в мінімальному живильному середовищі Ігла із сіллю Ерла) і інкубували 3 дні в клітинному інкубаторі (37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>). Потім фіксували клітини 4 %-ним формаліном протягом 1 години, промивали водою, забарвлювали барвником Гімза протягом 30 хвилин, потім промивали й сушили. Визначаючи кількість бляшок, оцінювали титр вірусу. Стокові розчини, застосовувані для експериментів, мали титр від 1×10<sup>5</sup>/мл до 1×10<sup>8</sup>/мл.

Противірусну активність оцінювали із застосуванням запатентованої (DE10235967 і WO2004/015416) і згодом опублікованої методики аналізу активності й селективності (G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* 2004; 9:578) в 96- або 384-ямкових мікропланшетах, використовуючи різні лінії клітин нейронного, лімфоїдного й епітеліального походження, такі як, наприклад, Vero (клітини нирки африканської зеленої мавпи), MEF (мишачі ембріональні фібробласти), HELF (ембріональні фібробласти людини), NT2 (лінія нейронних клітин людини) або Jurkat (лінія лімфоїдних Т-клітин людини). Нижче описані відповідні деталі експериментів зі згаданого вище патенту й публікації для оцінки противірусної активності сполук за даним винаходом.

Вплив сполук на поширення цитопатогенного ефекту визначали в порівнянні із сполукою порівняння - натрію ацикловіром (Зовіракс™), схваленим для клінічного застосування засобом хіміотерапії герпесу.

Сполуки (50 мМ стоковий розчин у ДМСО) досліджували на мікропланшетах (наприклад, на 96-ямкових плоскодонних мікропланшетах для культур клітин) при фінальній концентрації від 250 до 0.5 мкМ або, у випадку сполук із сильною противірусною дією, від 250 до 0.5 нМ в 2-4 повторностях (від 4 до 2 речовин на планшеті). Також оцінювали токсичний і цитостатичний ефекти або випадання сполук в осад. Після належного розведення сполук (1:2) на мікропланшеті у відповідному середовищі (100 мкл), додавали суспензію клітин (50 мкл, 1×10<sup>4</sup> клітин на лунку), таких як, наприклад, клітини Vero, в M199 (середовище 199 з 5 % фетальної бичачої сироватки, 2 мМ глютамін і, необов'язково, 100 МО/мл пеніцилін і 100 мкг/мл стрептоміцин) або клітин MEF або HELF в EMEM (мінімальне поживн середовище Ігла з 10 % фетальної бичачої сироватки, 2 мМ глютамін і, необов'язково, 100 МО/мл пеніцилін і 100 мкг/мл стрептоміцин), або NT2- і Jurkat клітин в DMEM ((4.5 мг/л глюкоза плюс піридоксин) з 10 % фетальної бичачої сироватки, 2 мМ глютамін, 1 мМ піруват натрію, замінні амінокислоти й,

- необов'язково, 100 МО/мл пеніцилін і 100 мкг/мл стрептоміцин) у кожен лунку, і клітини в потрібних лунках інфікували відповідною кількістю вірусу (HSV-1 або HSV-2, із множинністю зараження 0.0025 для клітин Vero, HELF і MEF, і множинністю зараження 0.1 для клітин NT2 і Jurkat). Потім планшети інкубували при 37 °С в CO<sub>2</sub> інкубаторі клітин (5 % CO<sub>2</sub>) кілька днів.
- 5 Після цього часу "газон" клітин, наприклад клітин Vero, у контрольних вірусних зразках, які не містять випробуваних сполук, який бере початок з 25 центрів зараження, повністю зруйнований або лізований внаслідок цитопатогенного ефекту (ЦПЕ) вірусів герпесу (100 % ЦПЕ). Планшети спочатку оцінювали візуально за допомогою мікроскопа й потім аналізували із застосуванням флуоресціюючого барвника. У цією метою надосадовий розчин із усіх лунок відсмоктували, і
- 10 лунки заповнювали додаванням 250 мкл PBS (фосфатно-сольовий буфер) промивного розчину. Потім відсмоктували PBS і додавали в усі лунки 200 мкл розчину флуоресціюючого барвника (флуоресцеїну діацетат, 10 мкг/мл в PBS). Після 30-90 хвилин інкубування, планшети зчитували у флуоресцентному детекторі при довжині хвилі збудливого світла 485 нм і довжині хвилі світла, що випускається, 538 нм. IC<sub>50</sub> - це напівмаксимальна інтенсивність флуоресценції щодо
- 15 незараженого клітинного контролю (значення 100 %). Значення IC<sub>50</sub> [%] ((заражені вірусом клітини з додаванням сполуки мінус заражені клітини без додавання сполуки) поділені на (контрольний зразок заражених клітин з додаванням Зовіракса мінус заражені клітини без
- 20 додавання сполук) × 100) можна також зіставити з контрольним зразком, який містить придатну активну сполуку (див. опис аналізу: заражені клітини в присутності придатних концентрацій протівірусної сполуки, такої як, наприклад 20 мкМ Зовіракс). Цей контрольний зразок з активною сполукою досягає значень інтенсивності флуоресценції приблизно 85-100 % щодо незараженого контрольного зразка клітин. Результати для деяких сполук узагальнені нижче в таблиці 1:

Таблиця 1

Приклад	IC <sub>50</sub> (Vero, заражені HSV-1)	IC <sub>50</sub> (Vero, заражені HSV-2)	IC <sub>50</sub> (HSV-1 АСV-резистентні)
3	5-50 нМ	5-50 нМ	5-50 нМ
3-1	5-50 нМ	5-50 нМ	5-50 нМ
7	25-100 нМ	25-100 нМ	25-100 нМ
4	100-500 нМ	100-500 нМ	100-500 нМ
12	0,1-1 мкМ	0,1-1 мкМ	0,1-1 мкМ
13	0,3-3 мкМ	0,3-3 мкМ	0,3-3 мкМ
14	1-5 мкМ	1-5 мкМ	1-5 мкМ
P4b	2-6 мкМ	2-6 мкМ	2-6 мкМ
9	25-100 мкМ	25-100 мкМ	25-100 мкМ
Ацикловір	0,5-3 мкМ	0,5-3 мкМ	>25 мкМ

Перевага віддається протівірусним сполукам за даним винаходом, у яких значення IC<sub>50</sub> (HSV-1/Vero) в описаному вище аналізі активності й селективності переважно нижче 100 мкМ, більш переважно нижче 10 мкМ, і особливо переважно нижче 1 мкМ.

Сполуки за даним винаходом, таким чином, є активними сполуками, які можна застосовувати для лікування й профілактики порушень, викликаних вірусами, зокрема вірусами герпесу, і особливо вірусами простого герпесу.

Знаєцька було виявлено, що також і проміжні сполуки з описаних у даному тексті способів одержання проявляють гарну активність і застосовність за заявленими показниками. Відповідно, даний винахід стосується також проміжних сполук, описаних у даному тексті, а також відповідного медичного застосування таких проміжних сполук, які демонструють гарну активність і застосовність за зазначеними показниками.

Приклади областей показань, які заслуговують згадування:

1) Лікування й профілактика інфекцій герпесу, зокрема інфекцій простого герпесу, у пацієнтів із проявами герпесу на губах, генітального герпесу й обумовленого герпесом кератиту, хвороби Альцгеймера, енцефаліту, пневмонії, гепатиту і т.д.

2) Лікування й профілактика інфекцій герпесу, зокрема інфекцій простого герпесу, у пацієнтів з подавленим імунітетом (наприклад, пацієнти зі СНІД, пацієнти з раковими захворюваннями, пацієнти з генетичним імунodefіцитом, пацієнти після трансплантацій).

3) Лікування й профілактика інфекцій герпесу, зокрема інфекцій простого герпесу, у немовлят і дітей.

4) Лікування й профілактика інфекцій герпесу, зокрема інфекцій простого герпесу, у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема, у пацієнтів із простим герпесом, для пригнічення рецидивів (супресивна терапія).

5) Лікування й профілактика інфекцій герпесу, зокрема інфекцій простого герпесу, у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема, у пацієнтів із простим герпесом, резистентних до нуклеозидної протівірусної терапії, такої як терапія ацикловіром, пенцикловіром, фамцикловіром, ганцикловіром, валацикловіром і т.д.

Активність карбоангідрози

Активність карбоангідрози II і її пригнічення оцінювали згідно з роботою R. Iyer et al. J. Biomol. Screen. 2006, 11:782 або, у випадку карбоангідрози I, згідно з роботою A. R. Katritzky et al. J. Med. Chem. 1987, 30:2058, на людському вихідному матеріалі.

Нижче описана методика визначення ферментативної активності карбоангідрози за кімнатної температури методом з рН індикатором:

1 мкл інгібітору (50 мМ стоковий розчин у ДМСО) розбавляли до фінальної тестованої концентрації в діапазоні від 100 мкМ до 1 нМ (або 1 мкл води в контрольних зразках) і інкубували 2 хвилини з 0.5-2 ФО людської карбоангідрози I (180 Ед/мг) в 400 мкл води й 200 мкл розчину індикатору фенолового червоного (20 мг/л). Ферментативна одиниця (ФО) – це кількість, яка подвоює швидкість, спостережувану без каталізатора. Реакцію гідратації ініціювали додаванням 100 мкл 0.5М бікарбонатного буфера (0.3М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 0.2М NaHCO<sub>3</sub>) і наступним додаванням CO<sub>2</sub> через голку (0.7×30 мм; 22G×1.25) у розчин для проведення аналізу, зі швидкістю 10 мл газу на хвилину. Засікали час до зміни кольору (рН 7.2) за допомогою мікрохронометра або секундоміра.

Відсоток пригнічення обчислювали в такий спосіб:

(час до зміни кольору без ферменту – час до зміни кольору з ферментом і інгібітором) / (час

до зміни кольору без ферменту – час до зміни кольору з ферментом).

Значення IC<sub>50</sub> (інгібуюча концентрація) означає мольну кількість інгібітору, яка знижує ФО-активність у тест-системі на 50 %.

В описаній тест-системі виявили відсутність пригнічення карбоангідрази або зменшене пригнічення карбоангідрази у випадку Прикладу 3, і, на відміну від нього, Приклад 87 (WO2001/047904) продемонстрував пригнічення карбоангідрази з діапазоном IC<sub>50</sub> 1-3 мкМ.

Результати наведені нижче в таблиці 2:

Таблиця 2

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) Людська карбоангідраза II
3	>5
Порівн. приклад 87 (WO2001/47904)	1,7
ацетазоламід	0,026

10 Розчинність у воді (PBS, pH 7.4)

Вимірювання розчинності у воді проводили згідно з роботою Lipinski, C.A. et al. (1997), Adv. Drug Del. Rev., 46: 3-26. Необхідна інформація з літератури наведена нижче.

15 Розчинність у воді (мкМ колба, що струшується, 24 години інкубування, кімнатна температура) для сполуки (10 мМ стоковий розчин у ДМСО) визначали за допомогою порівняння площі основного піка (ВЕРХ-UV/VIS) у каліброваному стандарті (200 мкМ), що містить органічний розчинник (метанол/вода, 60/40, об/об), із площею відповідного піка в буферному зразку (PBS, pH 7.4). Крім того, визначали хроматографічну чистоту (%) як співвідношення площі основного піка до загальної площі піків у ВЕРХ-хроматограмі каліброваного стандарту.

20 У водній тест-системі для оцінки розчинності була виявлена значно збільшена розчинність (щонайменше на порядок) для Прикладу 3, у порівнянні із Прикладом 87 (WO2001/047904).

Отримані результати наведені нижче в таблиці 3:

Таблиця 3

Приклад	Розчинність [мкМ] (PBS, pH 7.4, тестована концентрація 200 мкМ)	Довжина хвилі детектора [нм]	Хроматографічна чистота [%]
3	16,2	260	99
Порівн. приклад 87 (WO2001/47904)	0.7	260	100
Сімвастатин	18.7	230	100

25 Активність in vivo  
Фармакокінетика

30 Параметри фармакокінетики визначали для сполуки із Прикладу 3 на самцях мишей лінії C57BL/6J при внутрішньовенному введенні (i.v.) у дозуванні 5 мг/кг (5 % ДМСО в гетерологічній плазмі, 2,5 мл/кг) і при пероральному введенні (p.o.) у дозуванні 10 мг/кг (ДМСО/ 0,5 % НРМС (5:95), 5 мл/кг). Максимальна концентрація в плазмі крові при дозуванні 10 мг/кг (p.o.) досягала 13,9 мкМ (C<sub>макс</sub>) через 1 годину (t<sub>макс</sub>) після введення. Кінцевий період напіввиведення становить ~ 3.5 години при пероральному введенні у дозуванні 10 мг/кг, і відповідна біодоступність становить 94 %. Були виявлені значні концентрації в мозку мишей (2-3 мкМ, 1000 нг сполуки на грам мозку) через 6 годин після перорального введення в дозуванні 10 мг/кг.

35 Тваринна модель

Експерименти на тваринах проводили згідно патенту WO2001/047904 або наступним публікаціям (U. A. K. Betz et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46:1766 або G. Kleymann et al. Nat. Med. 2002;8:392). Нижче описані деталі експерименту із зазначеного вище патенту й публікації з оцінки противірусної активності сполук за даним винаходом in vivo (тваринні моделі).

40 Тварини:

Самки мишей 6-тижневого віку, лінії BALB/ABom, придбані в комерційного постачальника.

Зараження:

Тварин піддавали анестезії диетилловим ефіром у закритій скляній посудині. 50 мкл розведення стокового вірус-утримуючого розчину (інфікуюча доза 5 × 10<sup>4</sup> БУО

(бляшкоутворюючі одиниці)) вводили в ніс приспаних тварин за допомогою піпетки. В 90-100 % тварин така інфікуюча доза викликає загибель внаслідок системної інфекції з вираженими симптомами в респіраторній і центральній нервовій системі, у середньому протягом 5-8 днів.

Тестування й оцінка:

5 Через 6 годин після зараження тваринам вводили сполуку в дозуванні 0.1-150 мг/кг маси тіла, 3 рази на добу в 7.00, 14.00 і 19.00, або 2 рази на добу в 7.00 і 19.00, або один раз на добу в 13.00, протягом 5 днів. Сполуки були розчинені в ДМСО й ресуспендовані в 0,5 %-ному розчині НРМС (гідроксипропілметилцелюлоза) у воді або PBS (ДМСО/0,5 % НРМС (макс. 5:95 в ідеалі 1,5 % ДМСО, 0,5 % НРМС у воді або PBS)). Після останнього введення продовжували відслідковувати стан тварин і фіксували час смерті.

10 Порівняння кривих виживання показало для сполуки із Прикладу 3, наприклад, значення ED<sub>50</sub> менше 10 мг/кг для HSV-1, де ED<sub>50</sub> означає, що 50 % заражених тварин виживало при такому дозуванні.

15 Нові діючі речовини можна відомим чином увести до складу загальновідомих готових форм, таких як таблетки, каплетти, покриті цукром таблетки, пігулки, гранули, аерозолі, сиропи, застосовуючи фармацевтично прийнятні носії й розчинники. Терапевтично активна сполука в будь-якому випадку повинна бути присутня у концентрації приблизно від 0,1 до 99 % від загальної ваги суміші, тобто в кількості, достатній для забезпечення цільового режиму дозування.

20 Препарати готують, наприклад, за допомогою розведення діючих речовин розчинниками й/або допоміжними речовинами, за необхідності із застосуванням емульгаторів і/або диспергаторів, і за можливості, наприклад, якщо розріджувачем є вода, із застосуванням придатних органічних розчинників як допоміжних розчинників.

25 Уведення здійснюють звичайним способом, переважно перорально, парентерально або місцево, зокрема сублінгвально або внутрішньовенно.

У випадку парентерального введення, можна застосовувати розчини діючих речовин, приготовлених у придатних рідких носіях.

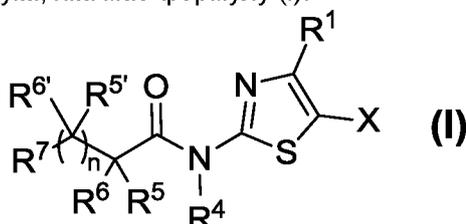
30 У цілому, було підтверджено, що у випадку внутрішньовенного введення переважно застосовувати кількості приблизно від 0,001 до 20 мг/кг, переважно приблизно від 0,01 до 10 мг/кг ваги тіла для досягнення ефективних результатів, а у випадку перорального введення дозування переважно становить приблизно від 0,01 до 30 мг/кг, переважно від 0,1 до 20 мг/кг ваги тіла.

Незважаючи на це, може виявитися необхідним, за наявності такої можливості, вийти за зазначені межі, і зокрема це залежить від ваги тіла або способу введення, від індивідуальної відповіді на лікарський засіб, типу препарату й часу або інтервалів між введеннями. Так, у деяких випадках можна обійтися кількостями менше зазначеної нижньої межі, а в інших випадках необхідно перевищити зазначену верхню межу. У випадку введення щодо більших дозувань можна поради розділити їх на кілька окремих порцій для введення протягом дня.

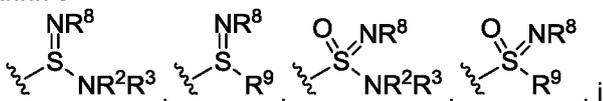
40 За необхідності можна комбінувати сполуки за даним винаходом з іншими діючими речовинами, зокрема із противірусними діючими речовинами, у рамках так званої комбінованої терапії.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

45 1. Сполука, яка має формулу (I):



і фармацевтично прийнятну сіль, де X вибраний з



50 R<sup>1</sup> вибраний з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, галоген-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу й -NH-C<sub>1-6</sub>-алкілу;  
R<sup>2</sup> вибраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub>-алкенілу, C<sub>2-10</sub>-алкінілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-

циклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-(5-10-членний гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членний арил), C<sub>0-10</sub>-(6-10-членний гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SR<sup>11</sup>,  
5 C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не мають замісників або мають 1-7 замісників, незалежно вибраних із групи, яка складається з оксогрупи, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, атома галогену, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, P(=O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу і NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
R<sup>3</sup> вибраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;  
15 або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, і даний цикл не має замісників або має 1-4 замісників, незалежно вибраних із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;  
R<sup>4</sup> вибраний з H, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-ацилу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу і C<sub>3-8</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, ацил, алкеніл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, -CN, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу;  
25 R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> і R<sup>5'</sup> та R<sup>6'</sup> незалежно вибрані з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкілу, N(C<sub>1-6</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>0-6</sub>-алкілен-C(=O)NH<sub>2</sub>;  
або R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> і R<sup>5'</sup> та R<sup>6'</sup> незалежно разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, де цикл не має замісників або має 1-4 замісники, незалежно вибрані із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;  
30 або R<sup>5</sup> і R<sup>5'</sup> та R<sup>6</sup> і R<sup>6'</sup> незалежно разом з двома сусідніми атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O, S або N, при цьому цикл не має замісників або має 1-4 замісники, незалежно вибрані із групи, яка складається з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, оксогрупи, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H;  
35 R<sup>7</sup> вибраний з 6-членного арилу і 5- або 6-членного гетероарилу, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-4 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, O-C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, CO<sub>2</sub>H, C(=O)O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, 6-10-членного арилу, 5- або 10-членного гетероарилу, O-(6-10-членний арил) і O-(5 або 10-членний гетероарил), де  
45 алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, OC(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;  
50 R<sup>8</sup> вибраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub>-алкенілу, C<sub>2-10</sub>-алкінілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-циклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C<sub>3-10</sub>-гетероциклоалкілу, C<sub>0-10</sub>-алкілен-(5-10-членний гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членний арил), C<sub>0-10</sub>-алкілен-(6-10-членний гетероарил), C<sub>0-10</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-C(=S)R<sup>11</sup>,  
55 C<sub>0-10</sub>-алкілен-SR<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>0-10</sub>-алкілен-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не мають замісників або мають 1-7 замісників, незалежно вибраних із групи, яка складається з оксогрупи, CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>11</sup>, O-C<sub>2-6</sub>-алкілен-OR<sup>11</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу,  
60

- атома галогену,  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{CONR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{COR}^{11}$ ,  $\text{SO}_x\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{COR}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{-CO-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{-SO}_2\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкілу,  $\text{O-C}_{3-10}$ -циклоалкілу,  $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу,  $\text{O-C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу і  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;
- 5  $\text{R}^9$  вибраний з  $\text{C}_{1-10}$ -алкілу,  $\text{C}_{2-10}$ -алкенілу,  $\text{C}_{2-10}$ -алкінілу,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкілу,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен-(5-10-членний гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен-(6-10-членний арил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен-(6-10-членний гетероарил),  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{SO}_x\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{0-10}$ -алкілен- $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , де алкіл, алкеніл, алкініл, алкілен, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил не заміщені або заміщені 1-7 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з оксогрупи,  $\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{O-C}_{2-6}$ -алкілен- $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, атома галогену,  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{SO}_x\text{R}^{11}$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^{11}$ ,  $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкілу,  $\text{O-C}_{3-10}$ -циклоалкілу,  $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу,  $\text{O-C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу і  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;
- 10  $\text{R}^{11}$  незалежно вибраний з  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{0-6}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкілу і  $\text{C}_{0-6}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-галоген-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл) $_2$  і  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -алкілу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $\text{F}$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  і  $\text{CF}_3$ ;
- 15  $\text{R}^{12}$  незалежно вибраний з  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-6}$ -алкілу та  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу; або  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  або  $\text{N}$ , при цьому цикл не має замісників або має 1-4 замісники, незалежно вибрані із групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-галоген-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{CO}_2\text{H}$ ;
- 20  $\text{R}^{13}$  незалежно вибраний з  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{0-6}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -циклоалкілу і  $\text{C}_{0-6}$ -алкілен- $\text{C}_{3-10}$ -гетероциклоалкілу, де алкіл, алкілен, циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-галоген-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл),  $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_{3-6}$ -гетероциклоалкілу,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу,  $\text{SO}_2\text{-NHC}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}$ -алкіл) $_2$  і  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -алкілу, де циклоалкіл і гетероциклоалкіл не заміщені або заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $\text{F}$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  і  $\text{CF}_3$ ;
- 25  $p$  вибраний з 0 і 1;
- 30  $x$  незалежно вибраний з 1 і 2;
- у незалежно вибраний з 0, 1 і 2;
- і де  $\text{R}^1$  необов'язково з'єднаний з одним залишком, вибраним з  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  або  $\text{R}^{12}$ , утворюючи 5-8-членний гетероцикл, який необов'язково заміщений 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з атома галогену,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-галоген-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{CO}_2\text{H}$ .
- 35 2. Сполука за п. 1, де
- $\text{R}^4$  вибраний з  $\text{C}_{1-6}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ -ацилу,  $\text{C}_{3-8}$ -циклоалкілу і  $\text{C}_{3-8}$ -гетероциклоалкілу, де алкіл, ацил, алкеніл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену,  $-\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу, галоген- $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{O-галоген-C}_{1-3}$ -алкілу;
- 40  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно вибрані з  $\text{H}$  і  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу; або  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  або  $\text{N}$ , де цикл не має замісників або має 1-4 замісники, незалежно вибрані із групи, яка складається з атома галогену,  $\text{OH}$ , оксогрупи,  $\text{Me}(-\text{CH}_3)$ ,  $\text{OMe}(-\text{O}-\text{CH}_3)$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ;
- 45 або  $\text{R}^5$  і  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^6$  незалежно разом з двома сусідніми атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 3-8-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  або  $\text{N}$ , де цикл не має замісників або має 1-4 замісники,
- 60

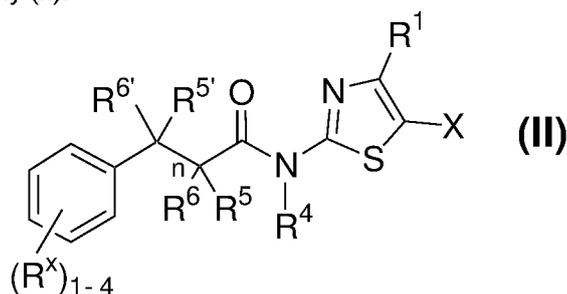
незалежно вибрані із групи, яка складається з атома галогену, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> вибраний з 6-членного арилу і 5- або 6-членного гетероарилу, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, OH, Me(-CH<sub>3</sub>), OMe(-O-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, і заміщені 6-членным арилом і 5- або 6-членным гетероарилом, де арил і гетероарил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=O)R<sup>11</sup>, C(=S)R<sup>11</sup>, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>13</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>C(=S)OR<sup>13</sup>, OC(=S)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; SO<sub>y</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SO<sub>y</sub>-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, SR<sup>11</sup>, SO<sub>x</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

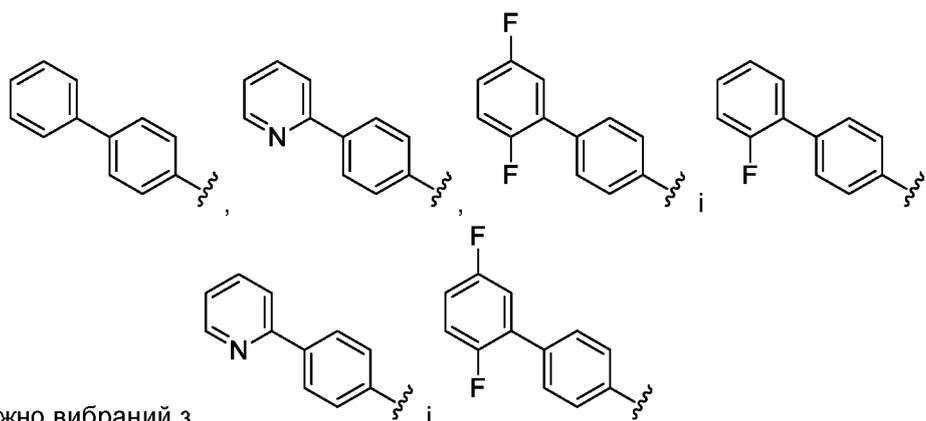
і де решта замісників мають значення, зазначені в п. 1.

3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де

R<sup>7</sup> є феніл, необов'язково заміщений 1-4 замісниками (R<sup>x</sup>), де 1-4 замісники R<sup>x</sup> можуть незалежно мати значення можливих замісників R<sup>7</sup> за будь-яким з попередніх пунктів, і має формулу (II):

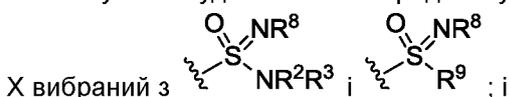


4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R<sup>7</sup> вибраний з



переважно вибраний з

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де



X вибраний з R<sup>1</sup> вибраний з H, атома галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, галоген-C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-галоген-C<sub>1-6</sub>-алкілу та -NH-C<sub>1-6</sub>-алкілу.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно вибрані з H, C<sub>1-3</sub>-алкілу, галоген-C<sub>1-3</sub>-алкілу, -O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, -O-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу і C<sub>3-6</sub>-гетероциклоалкілу, де алкіл, циклоалкіл і гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1-5 замісниками, незалежно вибраними з F, Cl, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членний цикл, що містить атоми вуглецю і необов'язково містить один гетероатом, вибраний з O, S або N, де цикл не має замісників або має 1-4 замісники, незалежно вибрані із групи, яка складається з F, Cl, OH, оксогрупи, Me(-CH<sub>3</sub>), CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>;

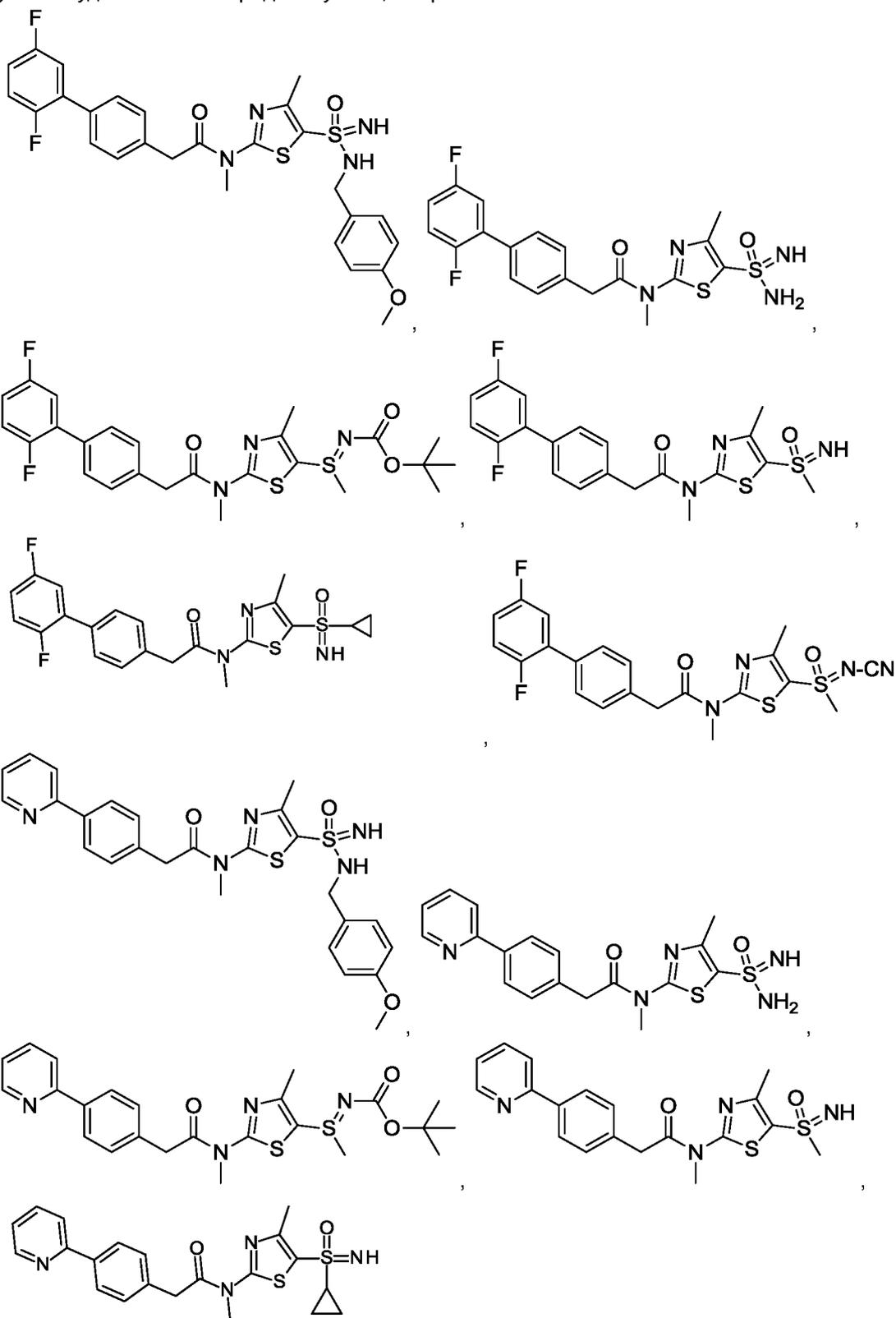
R<sup>8</sup> вибраний з H, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-3</sub>-алкілу, O-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу та O-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу,

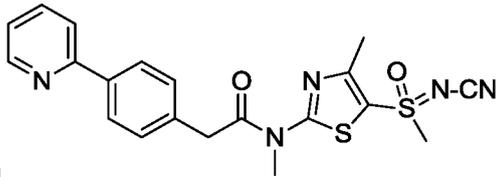
R<sup>9</sup> вибраний з C<sub>1-3</sub>-алкілу, т-бутилу, фтор-C<sub>1-3</sub>-алкілу та -циклопропілу;

R<sup>12</sup> незалежно вибраний з H, Me(-CH<sub>3</sub>) і Et(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де n дорівнює 0.

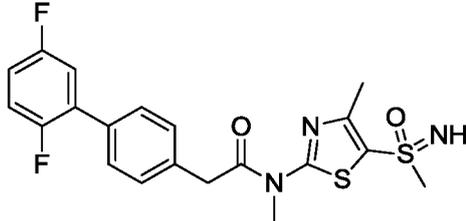
8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, вибрана з





та

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка має формулу:



і фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів для застосування як лікарського засобу.
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів для застосування в лікуванні або профілактиці захворювання або порушення, пов'язаного з вірусними інфекціями.
12. Сполука за п. 10, де зазначене захворювання або порушення пов'язане з вірусними інфекціями, викликаними вірусами герпесу, такими як, зокрема, віруси простого герпесу.
- 10 13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів для застосування в лікуванні або профілактиці нейродегенеративних захворювань, викликаних вірусами, таких як хвороба Альцгеймера.
14. Сполука за будь-яким із пп. 10-13 для застосування в лікуванні й профілактиці герпетичних інфекцій, зокрема інфекцій простого герпесу, у пацієнтів із симптомами герпесу на губах, генітального герпесу й обумовленого герпесом кератиту, хвороби Альцгеймера, енцефаліту,
- 15 пневмонії, гепатиту; у пацієнтів з подавленою імунною системою, таких як пацієнти зі СНІД, пацієнти з раковими захворюваннями, пацієнти з генетичним імунодефіцитом, пацієнти після трансплантацій; у немовлят і дітей; у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема пацієнтів із простим герпесом, для пригнічення рецидивів (супресивна терапія); у пацієнтів, зокрема у герпес-позитивних пацієнтів, зокрема пацієнтів із простим герпесом, резистентних до нуклеозидної
- 20 протівірусної терапії, такої як терапія ацикловіром, пенцикловіром, фамцикловіром, ганцикловіром, валацикловіром.
15. Фармацевтична композиція, яка містить одну або більше сполук за будь-яким з попередніх пунктів і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і/або наповнювач, і/або щонайменше одну іншу діючу речовину, ефективну в лікуванні захворювання або порушення,
- 25 пов'язаного з вірусними інфекціями (протівірусні діючі речовини).