



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014120421/04, 19.10.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2015 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.05.2014

(86) Заявка РСТ:
EP 2012/070757 (19.10.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/057251 (25.04.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН),
САВИРА ФАРМАСҮТИКАЛЗ ГМБХ
(АТ),
ЮРОПИАН МОЛЕКҮЛАР
БАЙОЛОДЖИ ЛАБОРАТОРИ (ДЕ)

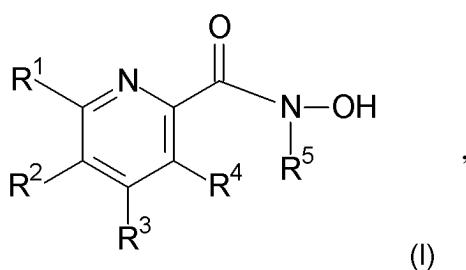
(72) Автор(ы):

КЛАССЕН-ХОУБЕН Дирк (AT),
ВОЛЬКЕРШТОРФЕР Андреа (AT),
СЦОЛАР Оливер (AT),
СМИТ Марк (US),
СО Сунг-Сай (US),
КЬЮСАК Стефан (FR),
ЛАНЖЕ Тьерри (FR),
ЖИТЛЕН Брюно (FR),
МОРИС Кристофф (FR),
МИШО-СИМОН Селин (FR),
ЗЮБЬЕТА Клод (FR)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛГИДРОКСАМОВЫЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБЛЕГЧЕНИИ ТЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее общую формулу I, необязательно, в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, полиморфа, пролекарства, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси,



где

R¹ выбран из -H и -C₁₋₆ алкила;

R^2 выбран из $-H$, $HO-$, NH_2 , $-C_1-6$ алкила, $-(CH_2)_m-$ (необязательно замещенного)

арила) и -необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца,

которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из $-C_{1-4}$ алкила;

R^3 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила;

$-NR^6-SO_2-(CH_2)_n-$ (необязательно, замещенного арила), где заместитель выбран из $-Hal$ и $-CF_3$;

$-($ необязательно замещенного арила $), где заместитель выбран из Hal, -NR^9R^{10}$ и $-C(O)-O-R^{11}$; и

$-($ необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и

S), где заместитель выбран из $-Hal$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)-O-R^{11}$, и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R^1 и R^2 вместе образуют фенильное кольцо или где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо;

R^4 обозначает $-H$;

R^5 выбран из группы, состоящей из $-H$ и $-(CH_2)_n-$ (необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из $-Hal$ и $-C_{1-4}$ алкила;

R^6 выбран из $-H$ и $-C_{1-4}$ алкил;

R^9 выбран из $-H$, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$;

R^{10} выбран из $-H$, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$;

R^{11} выбран из $-H$, $-CF_3$ и $-C_{1-4}$ алкила;

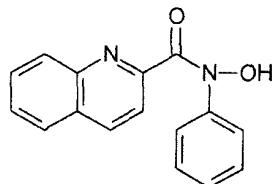
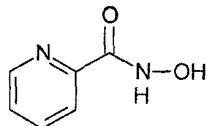
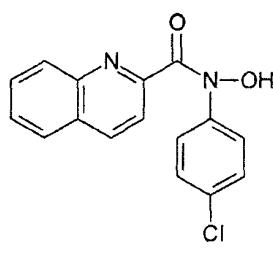
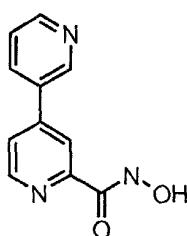
каждый $m = 0$ или 1; и

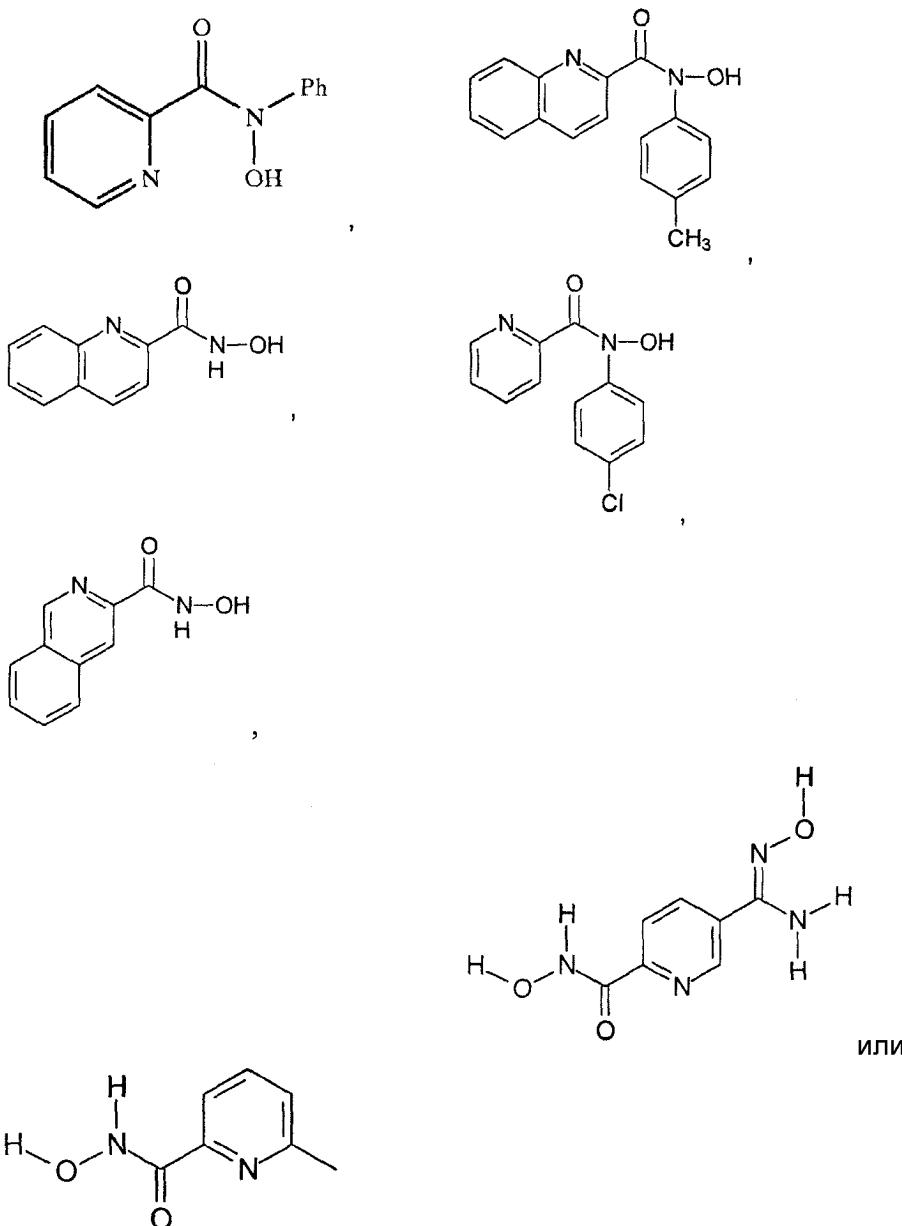
каждый n равен независимо 0, 1, 2 или 3;

при условии, что соединение не представляет собой одно из следующих соединений:

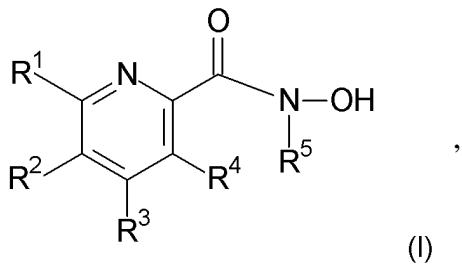
N-*m*-хлорфенилпиколингидроксамовая кислота, N-*m*-

хлорфенилхиналдиногидроксамовая кислота,





2. Соединение по п. 1, где R^1 предпочтительно представляет собой $-H$.
3. Соединение по п. 1, где R^2 предпочтительно выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила, $-$ фенила; и где R^2 более предпочтительно обозначает $-H$.
4. Соединение по п. 1, где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо.
5. Соединение по п. 1, где R^5 обозначает предпочтительно $-H$.
6. Соединение по п. 1, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет $\%$ снижения по меньшей мере примерно 30% при концентрации 50 мкМ в анализе СРЕ, описанном в настоящей заявке.
7. Соединение по п. 1, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC_{50} по меньшей мере примерно 40 мкМ в описанном в настоящей заявке анализе эндонуклеазной активности FRET.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая:
соединение, имеющее общую формулу I, необязательно, в форме фармацевтически приемлемой соли, сольватата, полиморфа, пролекарства, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси,



где

R^1 выбран из -H и -C₁₋₆ алкила;

R^2 выбран из $-H$, $\text{HO}-\text{N}(\text{H}_2)=\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-(\text{CH}_2)_m-$ (необязательно замещенного арила)

и -необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из $-C_{1-4}$ алкила;

R^3 выбран из $-H$, $-C_{1-6}$ алкила,

-NR⁶-SO₂-(CH₂)_n-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и -CF₃;

-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран

из Hal, -NR⁹R¹⁰ и -C(O)-O-R¹¹;

-(необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S), где заместитель выбран из -Hal, -NR⁹R¹⁰, -C(O)-O-R¹¹, и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R^1 и R^2 вместе образуют фенильное кольцо, или где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо;

R^4 обозначает -H;

R^5 выбран из группы, состоящей из -H и $-(CH_2)_n-$ (необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из -Hal и $-C_{1-4}$ алкила;

R^6 выбран из -H и -C₁₋₄ алкила;

R^9 выбран из $-H$, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$;

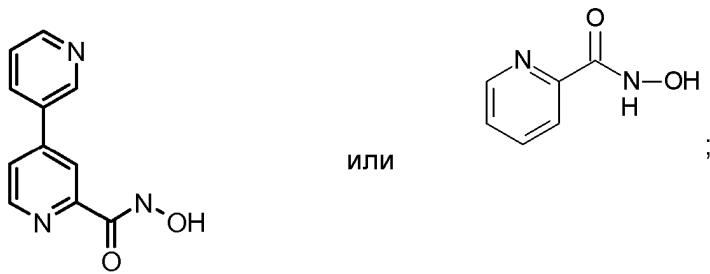
R^{10} выбран из $-H$, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$:

R^{11} выбран из $-H$, $-CF_3$ и $-C_{1-4}$ алкила:

каждый $m = 0$ или 1 : и

каждый n равен независимо 0, 1, 2 или 3;

при условии, что соединение не представляет собой одно из следующих соединений:



и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиент(ов) и/или носитель(ей).

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где R^1 предпочтительно представляет собой -H.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, где R^2 предпочтительно выбран из -H, - C_{1-6} алкила, -фенила; и где R^2 более предпочтительно обозначает -H.

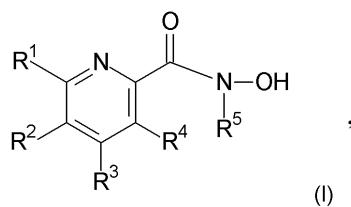
11. Фармацевтическая композиция по п. 8, где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8, где R^5 обозначает предпочтительно -H.

13. Фармацевтическая композиция по п. 8, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет % снижения по меньшей мере примерно 30% при концентрации 50 мкМ в анализе СРЕ, описанном в настоящей заявке.

14. Фармацевтическая композиция по п. 8, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC_{50} по меньшей мере примерно 40 мкМ в описанном в настоящей заявке анализе эндонуклеазной активности FRET.

15. Применение соединения, имеющего общую формулу I, необязательно, в форме фармацевтически приемлемой соли, сольваты, полиморфа, пролекарства, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси,



где

R^1 выбран из -H и - C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из -H, $\text{HO}-\text{N}=\text{NH}_2$, - C_{1-6} алкила, $-(\text{CH}_2)_m$ -(необязательно замещенного арила)

и -необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из - C_{1-4} алкила;

R^3 выбран из -H, - C_{1-6} алкила,

- $NR^6-SO_2-(CH_2)_n$ -(необязательно, замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и - CF_3 ;

-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из Hal, - NR^9R^{10} и -C

(O)-O-R¹¹;

-(необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S), где заместитель выбран из -Hal, -NR⁹R¹⁰, -C(O)-O-R¹¹, и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R¹ и R² вместе образуют фенильное кольцо, или где R² и R³ вместе образуют фенильное кольцо;

R⁴ обозначает -H;

R⁵ выбран из группы, состоящей из -H и -(CH₂)_n-(необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из -Hal и -C₁₋₄ алкила;

R⁶ выбран из -H и -C₁₋₄ алкила;

R⁹ выбран из -H, -C₁₋₄ алкила и -C₁₋₄ алкилен-NR¹¹R¹¹;

R¹⁰ выбран из -H, -C₁₋₄ алкила и -C₁₋₄ алкилен-NR¹¹R¹¹;

R¹¹ выбран из -H, -CF₃ и -C₁₋₄ алкила;

каждый m = 0 или 1; и

каждый n равен независимо 0, 1, 2 или 3;

при лечении, облегчении или профилактике вирусного заболевания.

16. Применение по п. 15, где R¹ предпочтительно представляет собой -H.

17. Применение по п. 15, где R² предпочтительно выбран из -H, -C₁₋₆ алкила, -фенила;

и где R² более предпочтительно обозначает -H.

18. Применение по п. 15, где R² и R³ вместе образуют фенильное кольцо.

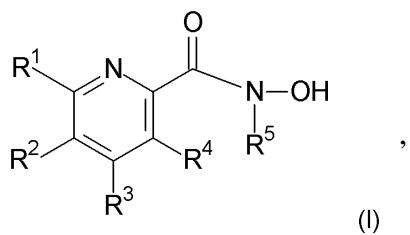
19. Применение по п. 15, где R⁵ обозначает предпочтительно -H.

20. Применение по п. 15, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет % снижения по меньшей мере примерно 30% при концентрации 50 мкМ в анализе СРЕ, описанном в настоящей заявке.

21. Применение по п. 15, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC₅₀ по меньшей мере примерно 40 мкМ в описанном в настоящей заявке анализе эндонуклеазной активности FRET.

22. Применение по п. 15, где вирусное заболевание вызвано Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae; конкретнее, где вирусное заболевание представляет собой грипп.

23. Способ лечения, облегчения или профилактики вирусного заболевания, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту эффективного количества соединения, имеющего общую формулу I, необязательно, в форме фармацевтически приемлемой соли, сольваты, полиморфа, пролекарства, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси,



где

R^1 выбран из -H и $-C_{1-6}$ алкила;

R^2 выбран из -H, , $-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_m$ -(необязательно замещенного арила)

и -необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из $-C_{1-4}$ алкила;

R^3 выбран из -H, $-C_{1-6}$ алкила,

$-NR^6-SO_2-(CH_2)_n$ -(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и $-CF_3$;

-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из Hal, $-NR^9R^{10}$ и $-C(O)-O-R^{11}$;

-(необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца, причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S), где заместитель выбран из -Hal, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)-O-R^{11}$, и 5- или

6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R^1 и R^2 вместе образуют фенильное кольцо, или где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо;

R^4 обозначает -H;

R^5 выбран из группы, состоящей из -H и $-(CH_2)_n$ -(необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из -Hal и $-C_{1-4}$ алкила;

R^6 выбран из -H и $-C_{1-4}$ алкила;

R^9 выбран из -H, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$;

R^{10} выбран из -H, $-C_{1-4}$ алкила и $-C_{1-4}$ алкилен- $NR^{11}R^{11}$;

R^{11} выбран из -H, $-CF_3$ и $-C_{1-4}$ алкила;

каждый $m = 0$ или 1; и

каждый n равен независимо 0, 1, 2 или 3.

24. Способ по п. 23, где R^1 предпочтительно представляет собой -H.

25. Способ по п. 23, где R^2 предпочтительно выбран из -H, $-C_{1-6}$ алкила, -фенила; и где R^2 более предпочтительно обозначает -H.

26. Способ по п. 23, где R^2 и R^3 вместе образуют фенильное кольцо.

27. Способ по п. 23, где R^5 обозначает предпочтительно -H.

28. Способ по п. 23, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет %

снижения по меньшей мере примерно 30% при концентрации 50 мкМ в анализе СРЕ, описанном в настоящей заявке.

29. Способ по п. 23, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC₅₀ по меньшей мере примерно 40 мкМ в описанном в настоящей заявке анализе эндонуклеазной активности FRET.

30. Способ по п. 23, где вирусное заболевание вызвано Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae; конкретнее, где вирусное заболевание представляет собой грипп.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) соединение, имеющее общую формулу (I), как определено в п. 1, где исключающее условие не применяется; и

(ii) по меньшей мере одно дополнительное соединение, выбранное из

(а) ингибитора полимеразы, который отличается от соединения, имеющего общую формулу (I);

(b) по меньшей мере одного ингибитора нейраминидазы;

(c) по меньшей мере одного ингибитора M2 каналов;

(d) по меньшей мере одного ингибитора альфа глюкозидазы;

(e) по меньшей мере одного лиганда другой мишени вируса гриппа;

(f) по меньшей мере одного лекарственного средства, выбранного из антибиотиков, противовоспалительных средств, ингибиторов липоксигеназы, лигандов ЕР, лигандов брадикинина и каннабиноидных лигандов;

и необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиент(ов) и/или носитель(ей).

32. Применение фармацевтической композиции по п. 31 при лечении, облегчении течения и профилактики вирусного заболевания.

33. Применение по п. 32, где вирусное заболевание вызвано

Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae; конкретнее, где вирусное заболевание представляет собой грипп.

34. Способ лечения, облегчения течения и профилактики вирусного заболевания, причем способ включает введение нуждающемуся в нем пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 31.

35. Способ по п. 34, где вирусное заболевание вызвано Herpesviridae, Retroviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae, Coronaviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Flaviviridae; конкретнее, где вирусное заболевание представляет собой грипп.