

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

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

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.10.2011 US 61/550,045

(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):

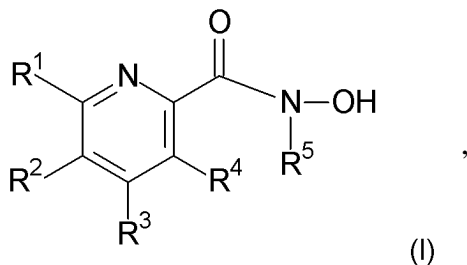
**Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (СН),  
САВИРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ГМБХ  
(АТ),  
ЮРОПИАН МОЛЕКЬЮЛАР  
БАЙОЛОДЖИ ЛАБОРАТОРИ (DE)**

(72) Автор(ы):

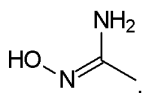
**КЛАССЕН-ХОУБЕН Дирк (АТ),  
ВОЛЬКЕРШТОРФЕР Андреа (АТ),  
СЦОЛАР Оливер (АТ),  
СМИТ Марк (US),  
СО Сунг-Сау (US),  
КБЮСАК Стефан (FR),  
ЛАНЖЕ Тьерри (FR),  
ЖИТЛЕН Брюно (FR),  
МОРИС Кристоф (FR),  
МИШО-СИМОН Селин (FR),  
ЗЮБЬЕТА Клое (FR)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ 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

 $R^1$  выбран из -H и -C<sub>1-6</sub> алкила; $R^2$  выбран из -H, , -C<sub>1-6</sub> алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(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<sub>1-4</sub> алкила;

R<sup>3</sup> выбран из -H, -C<sub>1-6</sub> алкила;

-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(необязательно, замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и -CF<sub>3</sub>;

-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из Hal, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> и -C(O)-O-R<sup>11</sup>; 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<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)-O-R<sup>11</sup>, и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют фенильное кольцо или где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе образуют фенильное кольцо;

R<sup>4</sup> обозначает -H;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из -H и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из -Hal и -C<sub>1-4</sub> алкила;

R<sup>6</sup> выбран из -H и -C<sub>1-4</sub> алкил;

R<sup>9</sup> выбран из -H, -C<sub>1-4</sub> алкила и -C<sub>1-4</sub> алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>10</sup> выбран из -H, -C<sub>1-4</sub> алкила и -C<sub>1-4</sub> алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

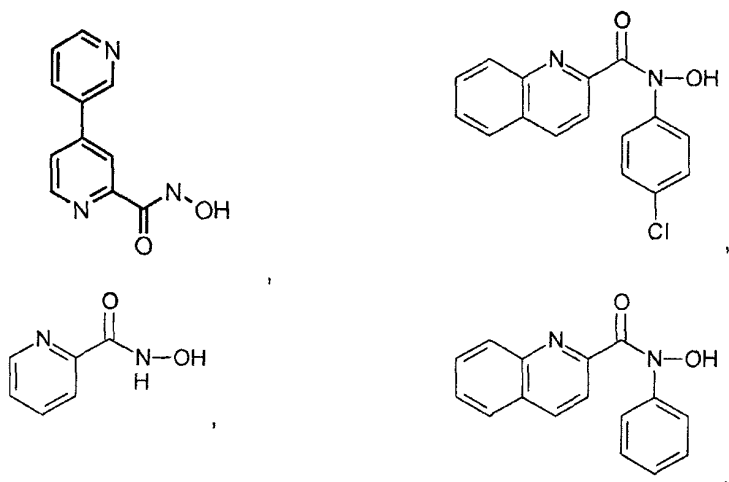
R<sup>11</sup> выбран из -H, -CF<sub>3</sub> и -C<sub>1-4</sub> алкила;

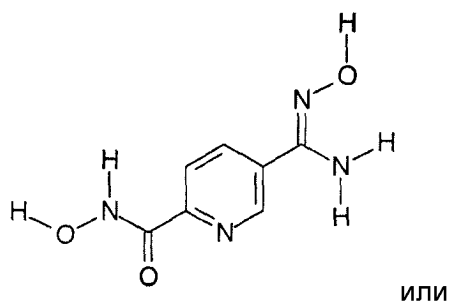
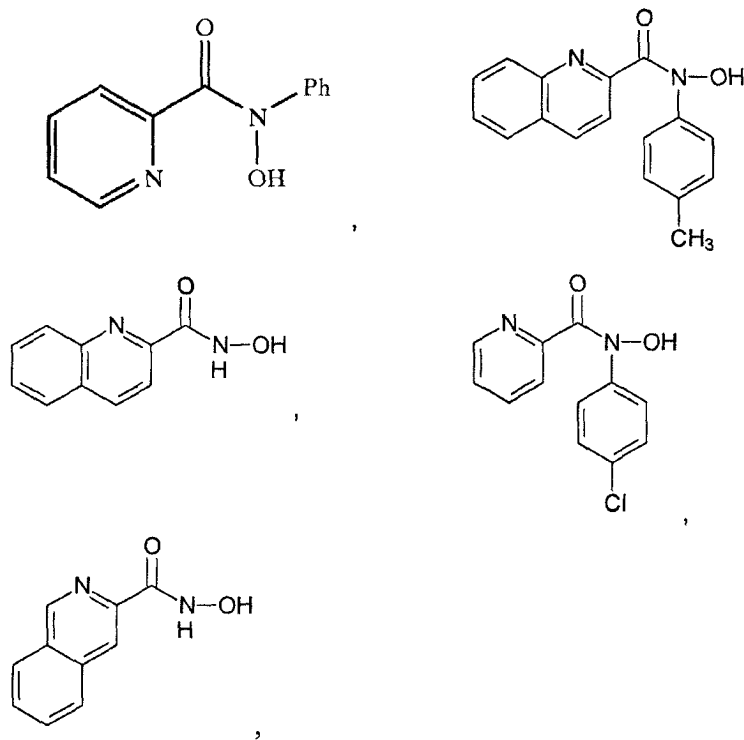
каждый m = 0 или 1; и

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

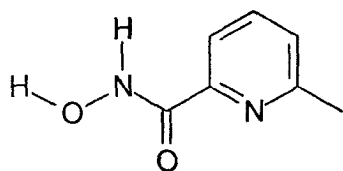
при условии, что соединение не представляет собой одно из следующих соединений:

N-м-хлорфенилпиколингидроксая кислота, N-м-хлорфенилхиалдиногидроксая кислота,

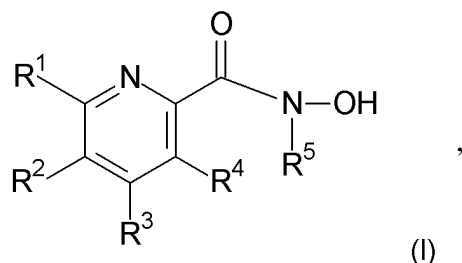




или



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 CPE, 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, сольвата, 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,  $\text{HO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$ ,  $-C_{1-6}$  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,

$-\text{NR}^6-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$  (необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и  $-\text{CF}_3$ ;

$-(\text{необязательно замещенного арила})$ , где заместитель выбран

из Hal,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  и  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ ;

$-(\text{необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца})$ , причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из -Hal,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ , 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  $-(\text{CH}_2)_n-$  (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- $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

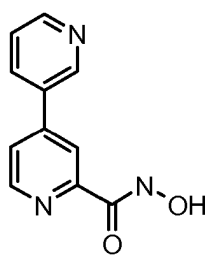
$R^{10}$  выбран из -H,  $-C_{1-4}$  алкила и  $-C_{1-4}$  алкилен- $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

$R^{11}$  выбран из -H,  $-\text{CF}_3$  и  $-C_{1-4}$  алкила;

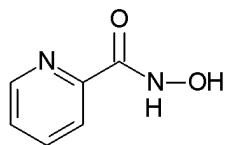
каждый  $m = 0$  или 1; и

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

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



или



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<sub>1-6</sub> алкила, -фенила; и где  $R^2$  более предпочтительно обозначает -H.

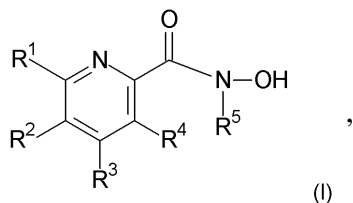
11. Фармацевтическая композиция по п. 8, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе образуют фенильное кольцо.

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 CPE, описанном в настоящей заявке.

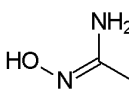
14. Фармацевтическая композиция по п. 8, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC<sub>50</sub> по меньшей мере примерно 40 мкМ в описанном в настоящей заявке анализе эндонуклеазной активности FRET.

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



где

$R^1$  выбран из -H и -C<sub>1-6</sub> алкила;

$R^2$  выбран из -H, , -C<sub>1-6</sub> алкила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(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<sub>1-4</sub> алкила;

$R^3$  выбран из -H, -C<sub>1-6</sub> алкила,

-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(необязательно, замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и -CF<sub>3</sub>;

-(необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из Hal, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> и -C

(O)-O-R<sup>11</sup>;

-(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<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)-O-R<sup>11</sup>, и 5- или 6-членного гетероциклического кольца, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

или где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют фенильное кольцо, или где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе образуют фенильное кольцо;

R<sup>4</sup> обозначает -H;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из -H и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(необязательно замещенного фенила), где заместитель выбран из -Hal и -C<sub>1-4</sub> алкила;

R<sup>6</sup> выбран из -H и -C<sub>1-4</sub> алкила;

R<sup>9</sup> выбран из -H, -C<sub>1-4</sub> алкила и -C<sub>1-4</sub> алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>10</sup> выбран из -H, -C<sub>1-4</sub> алкила и -C<sub>1-4</sub> алкилен-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> выбран из -H, -CF<sub>3</sub> и -C<sub>1-4</sub> 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 R<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой -H.

17. Применение по п. 15, где R<sup>2</sup> предпочтительно выбран из -H, -C<sub>1-6</sub> алкила, -фенила; и где R<sup>2</sup> более предпочтительно обозначает -H.

18. Применение по п. 15, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе образуют фенильное кольцо.

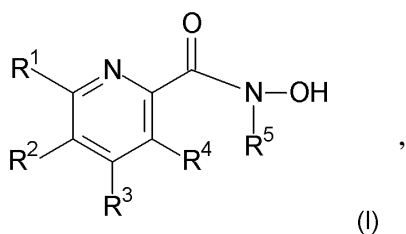
19. Применение по п. 15, где R<sup>5</sup> обозначает предпочтительно -H.

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

21. Применение по п. 15, где соединение, имеющее общую формулу I, проявляет IC<sub>50</sub> 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, сольвата, 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,  $\text{HO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$ ,  $-C_{1-6}$  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,

$-\text{NR}^6-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$  (необязательно замещенного арила), где заместитель выбран из -Hal и  $-\text{CF}_3$ ;

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

$-(\text{необязательно замещенного 5- или 6-членного гетероциклического кольца})$ , причем гетероциклическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, где заместитель выбран из -Hal,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ , 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  $-(\text{CH}_2)_n-$  (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- $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

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

$R^{11}$  выбран из -H,  $-\text{CF}_3$  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 IC<sub>50</sub> 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 исключаящее условие не применяется; и

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

(a) 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.