



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80601

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 31/18

C07D 239/46

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

1

2

(21) а200508362

(22) 04.02.2004

(24) 10.10.2007

(86) РСТ/ЕР2004/001011, 04.02.2004

(31) РСТ/ЕР03/01291

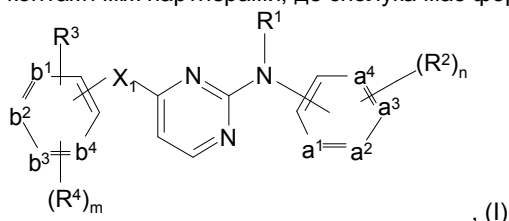
(32) 07.02.2003

(33) ЕР

(72) ХЕЕРЕС ЯН, ЛЕВІ ПАУЛУС ЙОАННЕС, ДЕ  
ЙОНГЕ МАРК РЕНЕ, КОЙМАНС ЛЮСЬЄН МАРІЯ  
ХЕНРІКУС, ДЕЙЄРТ ФРЕДЕРІК ФРАНС ДЕЗІРЕ,  
ВІНКЕРС ХЕНДРІК МААРТЕН, ЯНССЕН ПАУЛЬ  
АДРІААН ЯН (ПОМЕР), ЖІЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ  
ЖОРЖ, ПАСК'Є ЕЛІЗАБЕТ ТЕРЕЗА ЖАННА  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) WO 03/016306 A 27.02.2003  
WO 99/50250 A 07.10.1999

(57) 1. Застосування сполуки при виробництві  
медикаменту для профілактики ВІЛ-інфекції при  
статевому акті або пов'язаному з ним близькому  
контакті між партнерами, де сполука має формулу:



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної  
солі, четвертинного аміну або стереохімічно  
ізомерної форми, де:

-a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою бівалентний радикал  
формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

-b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- являє собою бівалентний радикал  
формули

-CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4);

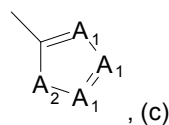
-N=N-CH=CH- (b-5);

п являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та у випадку, коли -  
a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою (a-1), п також може  
приймати значення 5;

т являє собою 1, 2, 3; та у випадку, коли -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-  
b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- являє собою (b-1), т також може приймати  
значення 4;

R<sup>1</sup> являє собою водень; арил; форміл; C<sub>1-6</sub>-  
алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл;  
C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений формілом, C<sub>1-6</sub>-  
алкілкарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-  
алкілкарбонілоксигрупою; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-  
алкілкарбоніл заміщений C<sub>1-6</sub>-  
алкілоксикарбонілом;

кожний R<sup>2</sup> незалежно один від одного являє собою  
гідроксигрупу, атом галогену, C<sub>1-6</sub>-алкіл,  
необов'язково заміщений ціаногрупою або -  
C(=O)R<sup>6</sup>, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл,  
необов'язково заміщений одним або декількома  
атомами галогену або ціаногрупами, C<sub>2-6</sub>-алкініл,  
необов'язково заміщений одним або декількома  
атомами галогену або ціаногрупами, C<sub>1-6</sub>-  
алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціаногрупу,  
нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>-  
алкіл)аміногрупу, полігалогенметил,  
полігалогенметилтіогрупу, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-  
S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -  
NH(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup> або радикал формули:



де кожний з A<sub>1</sub> незалежно один від одного являє  
собою N, CH або CR<sup>6</sup>; та A<sub>2</sub> являє собою NH, O, S  
або NR<sup>6</sup>;

X<sub>1</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-  
, C<sub>1-4</sub>-алкандііл, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-, -X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-  
алкандііл або -C<sub>1-4</sub>-алкандііл-X<sub>2</sub>;

X<sub>2</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-  
, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-;

R<sup>3</sup> являє собою NHR<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-NHR<sup>13</sup>, -  
C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-R<sup>15</sup>, -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>,  
C<sub>1-6</sub>-алкіл, заміщений одним або декількома  
замісниками, кожний з яких незалежно один від  
одного вибраний із ціаногрупи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-  
NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>-алкіл,  
заміщений одним або декількома замінниками,

(13) C2

(11) 80601

(19) UA

кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціаногрупи,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , або  $\text{R}^7$ , та де два атоми водню, зв'язані з тим самим атомом вуглецю, заміщені  $\text{C}_{1-4}\text{-алкандіїлом}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , заміщений гідроксигрупою та другим замісником, вибраним із ціаногрупи,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$  або  $\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілокси-}\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціаногрупи,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$  або  $\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{2-6}\text{-алкеніл}$ , заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціаногрупи,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$  або  $\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{2-6}\text{-алкініл}$ , заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціаногрупи,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$  або  $\text{R}^7$ ;  $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ ;  $\text{R}^7$  або  $-\text{X}_3-\text{R}^7$ ;  $\text{X}_3$  являє собою  $-\text{NR}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ,  $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}\text{-алкандііл-}$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{-алкандііл-}\text{X}_{2a}-$ ,  $-\text{C}_{1-4}\text{-алкандііл-}\text{X}_{2b}-\text{C}_{1-4}\text{-алкандііл-}$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-\text{C}_{1-4}\text{-алкандііл-}$ ; причому  $\text{X}_{2a}$  являє собою  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ; та  $\text{X}_{2b}$  являє собою  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ;  $\text{R}^4$  являє собою атом галогену, гідроксигрупу,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ ,  $\text{C}_{3-7}\text{-циклоалкіл}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупу}$ , ціаногрупу, нітрогрупу, полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупу}$ , амінокарбоніл,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбоніл}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбоніл}$ , форміл, аміногрупу, моно- або ді( $\text{C}_{1-5}\text{-алкіл}$ )аміногрупу або  $\text{R}^7$ ;  $\text{R}^5$  являє собою водень; арил; форміл;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбоніл}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбоніл}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , заміщений формілом,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбонілом}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбонілом}$  або  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбонілоксигрупою}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілокси-}\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбоніл}$ , заміщений  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбонілом}$ ;  $\text{R}^6$  являє собою  $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ , аміногрупу, моно- або ді( $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ )аміногрупу або полігалоген- $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ ;  $\text{R}^7$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути необов'язково заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , гідрокси- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , аміно- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , моно- або ді( $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ )аміно- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , формілу,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбонілу}$ ,  $\text{C}_{3-7}\text{-циклоалкілу}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбонілу}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілтіогрупи}$ , ціаногрупи, нітрогрупи, полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ , амінокарбонілу,  $\text{CH}(=\text{NOR}^8)$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $-\text{X}_3-\text{R}^{7b}$  або  $\text{R}^{7a}-\text{C}_{1-4}\text{-алкілу}$ ;

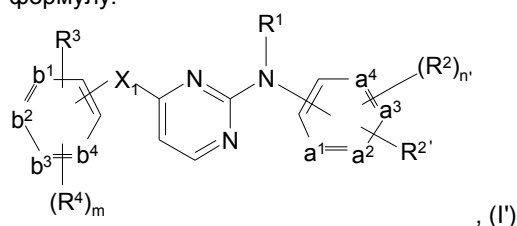
$\text{R}^{7a}$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути необов'язково заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , гідрокси- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , аміно- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , моно- або ді( $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ )аміно- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , формілу,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбонілу}$ ,  $\text{C}_{3-7}\text{-циклоалкілу}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбонілу}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілтіогрупи}$ , ціаногрупи, нітрогрупи, полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілу}$ , полігалоген- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ , амінокарбонілу,  $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ ;  $\text{R}^8$  являє собою водень,  $\text{C}_4\text{-алкіл}$ , арил або арил- $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ ;  $\text{R}^9$  або  $\text{R}^{10}$  кожен незалежно один від одного являє собою водень; гідроксигрупу;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупу}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілкарбоніл}$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбоніл}$ ; аміногрупу, моно- або ді( $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ )аміногрупу, моно- або ді( $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ )амінокарбоніл;  $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$  або  $\text{R}^7$ , де кожна з вищезгаданих  $\text{C}_{1-6}\text{-алкільних}$  груп може необов'язково та кожна незалежно одна від одної бути заміщеною одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із гідроксигрупи,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ , гідрокси- $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксигрупи}$ , карбоксилу,  $\text{C}_{1-6}\text{-алкілоксикарбонілу}$ , ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, моно- або ді( $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ )аміногрупи, полігалогенметилу, полігалогенметилоксигрупи, полігалогенметилтіогрупи,  $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ; або  $\text{R}^9$  або  $\text{R}^{10}$  узяті разом можуть утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули:  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (d-1);  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (d-2);  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (d-3);  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (d-4);  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  (d-5);  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  (d-6);  
 $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (d-7);  
 $\text{R}^{11}$  являє собою ціаногрупу;  $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ , необов'язково заміщений  $\text{C}_{1-4}\text{-алкілоксигрупою}$ , ціаногрупою, аміногрупою, моно- або ді( $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ )аміногрупою або амінокарбонілом;  $\text{C}_{1-4}\text{-алкілкарбоніл}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{-алкілоксикарбоніл}$ , амінокарбоніл, моно- або ді( $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ )амінокарбоніл;  
 $\text{R}^{12}$  являє собою водень або  $\text{C}_{1-4}\text{-алкіл}$ ;  
 $\text{R}^{13}$  та  $\text{R}^{14}$  кожен незалежно один від одного являє собою  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом,  $\text{C}_{2-6}\text{-алкеніл}$ , необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом,  $\text{C}_{2-6}\text{-алкініл}$ , необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом;  
 $\text{R}^{15}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$ , заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом;

$R^{16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом, або  $R^7$ ;

р приймає значення 1 або 2;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідроксі- $C_{1-6}$ -алкілу, аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл)аміно- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,  $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілоксигрупи, амінокарбонілу,  $R^7$  або  $-X_3-R^7$ .

2. Застосування сполуки за п.1, де сполука має формулу:



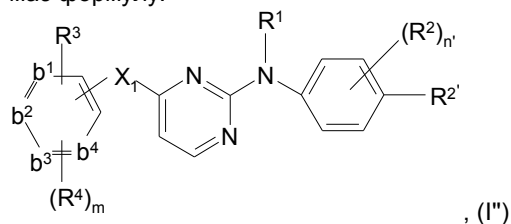
де  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ ,  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  та  $X_1$  є такими, як визначено у п. 1;

$n'$  дорівнює 0, 1, 2 або 3 та у випадку, коли  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  являє собою (a-1), тоді  $n'$  також може приймати значення 4;

$R^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл, тригалогенметил, ціаногрупу, амінокарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом;

за умови, що  $R^2$  знаходиться в пара-положенні відносно залишку  $NR^1$ .

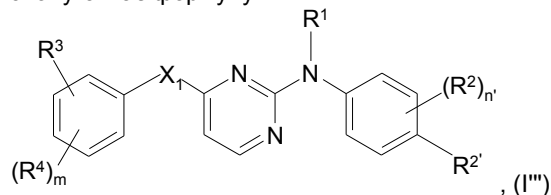
3. Застосування сполуки за пп. 1 або 2, де сполука має формулу:



де  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  та  $X_1$  є такими, як визначено у п. 1;

$n'$  та  $R^2$  є такими, як визначено у п. 2.

4. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3, де сполука має формулу:



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  та  $X_1$  є такими, як визначено у п. 1;

$n'$  та  $R^2$  є такими, як визначено у п. 2.

5. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2-4, де  $R^2$  являє собою ціаногрупу, амінокарбоніл або  $C_{1-6}$ -алкіл, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-5, де сполука є вибраною з:

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2-метилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу;

її N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну або стереохімічно ізомерної форми.

7. Застосування сполуки за п. 6, де сполука є вибраною з:

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E);

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E);

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2-метилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E);

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де статевий акт являє собою вагінальний, анальний або оральний секс.

9. Застосування за п. 8, де статевий акт являє собою вагінальний секс.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, де медикамент знаходиться у формі, адаптованій для нанесення на ділянку, де має місце статевий акт або пов'язаний з ним близький контакт між партнерами.

11. Застосування за п. 10, де медикамент знаходиться у формі, адаптованій для нанесення на піхву, пряму кишку, ротову порожнину або шкіру.

12. Застосування за п. 11, де медикамент знаходиться у формі гелю, желе, крему, мазі, плівки, тампона, піни, інтравагінального кільця, цервікального ковпачка, свічки для ректального або вагінального застосування, вагінальної, ректальної або під'язичної таблетки, полоскання для рота.

13. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, де ВІЛ-інфекція являє собою резистентну до безлічі ліків ВІЛ-інфекцію.

14. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що фармацевтична композиція є біоадгезивом на ділянці нанесення.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що ділянка нанесення являє собою піхву, пряму кишку, ротову порожнину або шкіру.

16. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-7, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знаходиться у формі, адаптованій для нанесення на піхву або ротову порожнину.

17. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-7, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція являє собою гель, желе, крем, мазь, плівку, тампон, піну, інтравагінальне кільце, цервікальний ковпачок, свічу для ректального або вагінального застосування, вагінальну, ректальну або під'язичну таблетку, полоскання для рота.

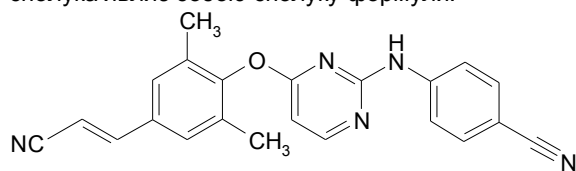
18. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-7, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція знаходиться у формі гелю, що містить карбопол, гідроксипропілцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу або попередньо желатинізований крохмаль.

19. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14-18, яка **відрізняється** тим, що також містить одну або декілька додаткових антиретровірусних сполук.

20. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14-19, яка також містить один або декілька компонентів, вибраних з антибіота, детергента або поверхнево-активної речовини, покриття для ділянки введення фармацевтичної композиції, пептиду або рН-регулятора.

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14-20, яка також вміщує сперміцидну сполуку.

22. Сполука формули (I), визначена в п. 1, де сполука являє собою сполуку формули:



, (E)

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін або стереохімічно ізомерна форма.

Даний винахід відноситься до похідних піримідину для профілактики ВІЛ-інфекції. Зокрема, даний винахід відноситься до застосування похідних піримідину при виробництві медикаменту для профілактики інфікування ВІЛ (Вірус Імунодефіциту Людини) через статевий акт та пов'язаний з ним близький контакт між партнерами, більш конкретно, для попередження ВІЛ-інфекції при вагінальному статевому акті.

СНІД (синдром набутого імунодефіциту людини) є четвертою провідною причиною смерті в усім світі та першою причиною смерті в Африці. Ефективне лікування або вакцина проти СНІДу усе ще відсутні.

Таким чином, щоб мати можливість боротися з епідемією СНІДу/ВІЛ, надто важливо попередити передачу ВІЛ.

Передача статевим шляхом є основним шляхом передачі ВІЛ. Зазначена передача статевим шляхом успішно попереджається постійним та правильним використанням презервативів. Однак замість інтенсивних профілактичних програм по збільшенню застосування презервативи усе ще використовують не систематично, особливо в країнах третього миру, та ці країни сильно уражені епідемією СНІДу/ВІЛ. Особливо в країнах, що розвиваються, чоловіки не визнають презервативів, не люблять їх використовувати, а в жінок часто немає можливості визначити, коли, де та як буде протікати статевий акт, і, тому, часто немає умов для нав'язування застосування презервативів.

Таким чином, альтернативні застосуванню презервативів способи захисту від передачі інфекції статевим шляхом, особливо ВІЛ-інфекції, мають вирішальне значення.

Ефективною альтернативою презервативам є бактерицидні засоби для місцевого застосування. Бактерицидні засоби являють собою хімічний

об'єкт, що може попереджати або знижувати передачу переданих статевим шляхом інфекцій при нанесенні їх на ділянку, на якому відбувається передача.

Уже розроблено кілька категорій бактерицидних засобів для застосування при профілактиці передачі ВІЛ: продукти, які мають модель дії по типу м'якої поверхнево-активної речовини (наприклад, ноноксінол-9), але зазначені продукти можуть викликати ушкодження вагінального епітелію; кислі буфери; Lactobacilli; негативно заряджені природні або синтетичні продукти, які втручаються у зв'язування ВІЛ із клітинними мішенями (наприклад, сульфатні полісахариди); агенти, що інгібують розмноження ВІЛ.

Даний винахід відноситься до використання похідних піримідину для профілактики ВІЛ-інфекції, для профілактики передачі ВІЛ-інфекції при статевому акті та пов'язаному з ним близькому контакту між партнерами. Сполуки піримідину виявляють інгібуючу реплікацію ВІЛ активності у ВІЛ-інфікованих теплокровних тварин. Особливо вони відрізняються підвищеною здатністю інгібувати реплікацію мутантних штамів, тобто, штамів, які стають стійкими до відомих в даній галузі лікарських засобів (стійкі до одних ліків або до безлічі ліків, штамів ВІЛ). Крім інгібуючої реплікації ВІЛ активності у ВІЛ-інфікованих теплокровних тварин сполуки також здатні попереджати передачу ВІЛ-інфекції у теплокровних тварин, особливо у людей, при статевому акті та пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами. Сполуки також мають здатність діяти профілактично, попереджаючи в результаті інфікування теплокровної тварини; також вони здатні забезпечувати захист після впливу, що означає, що, коли дані сполуки застосовують після статевого акту та пов'язаного з

ним близького контакту між партнерами, вони усе ще здатні попереджати ВІЛ-інфекцію. Крім того, у терапевтично ефективних дозах сполуки проявляють невелику імуносупресивну активність або не мають такої активності.

Сполуки, структурно близькі сполукам даного винаходу, описані в попередньому рівні техніки.

У публікаціях [WO 99/50250 та WO 00/27825] описані заміщені амінопіримідини, що мають властивості інгибування реплікації ВІЛ.

У публікації [WO 97/19065] описані заміщені 2-аніліно-піримідини, які можуть бути використані як інгібітори протеїн кінзи.

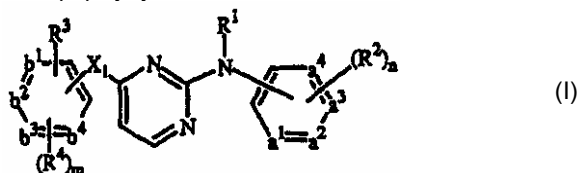
Публікація [WO 00/62778] відноситься до інгібіторів циклічної протеїн-тирозин-кінзи.

У публікації [WO 98/41512] описані заміщені 2-аніліно-піримідини, які можуть бути використані як інгібітори протеїн кінзи.

У [патенті США 5691364] описані похідні бензамідину та їх застосування як антикоагулянтів.

У публікації [WO 00/78731] описані похідні 5-ціано-2-амінопіримідину в якості KDR-кінзи або FGFR-кінзи, які можуть бути використані при профілактиці та при лікуванні захворювань, пов'язаних з розвитком кровоносних судин.

Таким чином, один з об'єктів даного винаходу відноситься до застосування сполуки при виробництві медикаменту для профілактики ВІЛ-інфекції при статевому акті або пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами, де сполука має формулу:



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну або стереохімічно ізомерної форми, де:

-a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою бівалентний радикал формули

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

-b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- являє собою бівалентний радикал формули

-CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4);

-N=N-CH=CH- (b-5);

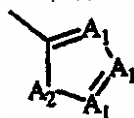
n являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; та у випадку, коли -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою (a-1), n також може приймати значення 5;

m являє собою 1, 2, 3; та у випадку, коли -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- являє собою (b-1), m також може приймати значення 4;

R<sup>1</sup> являє собою водень; арил; форміл; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл; C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл; C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений формілом, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілокси групою; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-

алкілкарбоніл заміщений C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбонілом;

кожний R<sup>2</sup> незалежно один від одного являє собою гідрокси групу, атом галогену, C<sub>1-6</sub>-алкіл необов'язково заміщений ціано групою або -C(=O)R<sup>6</sup>, C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано групами, C<sub>2-6</sub>-алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано групами, C<sub>1-6</sub>-алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано групу, нітро групу, аміно групу, моно- або ді(C<sub>1-6</sub>-алкіл) аміно групу, полігалогенметил, полігалогенметилтіо групу, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup> або радикал формули:



де кожний з A<sub>1</sub> незалежно один від одного являє собою N, CH або CR<sup>6</sup>; та A<sub>2</sub> являє собою NN, O, S або NR<sup>6</sup>;

X<sub>1</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C<sub>1-4</sub>-алкандііл, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-, X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкандііл або -C<sub>1-4</sub>-алкандііл-X<sub>2</sub>;

X<sub>2</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>;

R<sup>3</sup> являє собою NHR<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-NHR<sup>13</sup>, -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-R<sup>15</sup>, -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>, та де два атоми водню, пов'язані з тим самим атомом вуглецю заміщені C<sub>1-4</sub>-алкандіілом; C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений й гідрокси групою та другим замісником вибраним із ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>-алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу або R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>-алкіл; R<sup>7</sup> або -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

X<sub>3</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-, X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкандііл, -C<sub>1-4</sub>-алкандііл-X<sub>2a</sub>-, -C<sub>1-4</sub>-алкандііл-X<sub>2b</sub>-C<sub>1-4</sub>-алкандііл, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>-алкандііл;

причому X<sub>2a</sub> являє собою -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>; та

X<sub>2b</sub> являє собою -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>;

$R^4$  являє собою атом галогену, гідрокси групу,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{1-6}$ -алкілокси групу, ціано групу, нітро групу, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкіл, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілокси групу, амінокарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл, форміл, аміно групу, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групу або  $R^7$ ;

$R^5$  являє собою водень; арил; форміл;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений формілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілом або  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілокси групою;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл заміщений  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілом;

$R^6$  являє собою  $C_{1-4}$ -алкіл, аміно групу, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групу або полігалоген- $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^7$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути необов'язково заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідрокси групи, меркапто групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілу, аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілтіо групи, ціано групи, нітро групи, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, амінокарбонілу,  $CH(=NOR^8)$ ,  $R^{7a}$ ,  $-X_3-R^{7a}$  або  $R^{7a}-C_{1-6}$ -алкілу;

$R^{7a}$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути необов'язково заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідрокси групи, меркапто групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілу, аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілтіо групи, ціано групи, нітро групи, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, амінокарбонілу,  $-CH(=N-O-R^8)$ ;

$R^8$  являє собою водень,  $C_{1-4}$ -алкіл, арил або арил- $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^9$  або  $R^{10}$  кожен незалежно один від одного являє собою водень; гідрокси групу;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілокси групу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл; аміно групу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно групу, моно- або ді  $C_{1-6}$ -алкіл) амінокарбоніл;  $-CH(=NR^{11})$  або  $R^7$ , де кожна з вищезгаданих  $C_{1-6}$ -алкільних груп може необов'язково та кожна незалежно одна від одної заміщеною одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із

гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, карбоксилу,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу, ціано групи, аміно групи, іміно групи, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групи, полігалогенметилу, полігалогенметилокси групи, полігалогенметилтіо групи,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$ ,  $R^7$ ; або

$R^9$  або  $R^{10}$  узяті разом можуть утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули:

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  (d-1)

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  (d-2)

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH-$  (d-3)

$-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$  (d-4)

$-CH_2-CH_2-NR^{12}-CH_2-CH_2-$  (d-5)

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$  (d-6)

$=CH-CH=CH-CH-$  (d-7)

$R^{11}$  являє собою ціано групу;  $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ -алкілокси групою, ціано групою, аміно групою, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групою або амінокарбонілом;  $C_{1-4}$ -алкілкарбоніл,  $C_{1-4}$ -алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, моно-або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) амінокарбоніл;

$R^{12}$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ -алкіл;

$R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно один від одного являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений ціано групою або амінокарбонілом,  $C_{2-6}$ -алкеніл необов'язково заміщений ціано групою або амінокарбонілом,  $C_{2-6}$ -алкініл необов'язково заміщений ціано групою або амінокарбонілом;

$R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом;

$R^{16}$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений ціано групою або амінокарбонілом, або  $R^7$ ;

р приймає значення 1 або 2;

арил являє собою феніл або феніл заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, гідрокси групи, меркапто групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілу, аміно- $C_{1-6}$ -алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно- $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілтіо групи, ціано групи, нітро групи, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілу, полігалоген- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, амінокарбонілу,  $R^7$  або  $-X_3-R^7$ .

Як використовувалося в даному описі вище або використовується далі,  $C_{1-4}$ -алкіл як група або як частина групи означає лінійний або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл;  $C_{1-6}$ -алкіл як група або як частина групи означає лінійний або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, таких як група, визначена для  $C_{1-4}$ -алкілу та пентил, гексил, 2-метилбутіл та інші їм подібні;  $C_{2-6}$ -алкіл як група або як частина групи означає лінійний або розгалужений ланцюг насичених вуглеводневих радикалів, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю, таких як етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, пентил, гексил, 2-метилбутіл та інші їм подібні;  $C_{1-4}$ -алкандіол означає лінійний або

розгалужений ланцюг насичений бівалентними вуглеводневими радикалами, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такими як метилен, 1,2-етандііл або 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл або 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл або 1,4-бутиліден та інші їм подібні;  $C_{3-7}$ -циклоалкіл є загальним визначенням для циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу та циклогептилу;  $C_{2-6}$ -алкеніл означає лінійний та розгалужений ланцюг вуглеводневих радикалів, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю та подвійний зв'язок, такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл та інші їм подібні;  $C_{2-6}$ -алкініл означає лінійний та розгалужений ланцюг вуглеводневих радикалів, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю та потрійний зв'язок, такий як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл та інші їм подібні; моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений карбоцикл являє собою кільцеву систему, що містить 1, 2 або 3 кільця, причому зазначена кільцева система складається тільки з атомів вуглецю та зазначена кільцева система містить тільки прості зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений карбоцикл являє собою кільцеву систему, що містить 1, 2 або 3 кільця, причому зазначена кільцева система складається тільки з атомів вуглецю та містить, принаймні, один подвійний зв'язок, за умови, що кільцева система не є ароматичною кільцевою системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний карбоцикл являє собою ароматичну кільцеву систему, що складається з 1, 2 або 3 кілець, причому зазначена кільцева система складається тільки з атомів вуглецю; визначення «ароматичний» гарно відомо фахівцям у даній галузі та означає циклічно сполучену систему  $4n+2$  електронів, що є 6, 10, 14 та так надалі  $\pi$ -електронами (правило Хюккеля); моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений гетероцикл являє собою кільцеву систему, що складається з 1, 2 або 3 кілець та утримуючу, принаймні, один гетероатом, вибраний із O, N або S, причому зазначена кільцева система містить тільки прості зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений гетероцикл являє собою кільцеву систему, що складається з 1, 2 або 3 кілець та утримуючу, принаймні, один гетероатом, вибраний із O, N або S, i, принаймні, один подвійний зв'язок, за умови, що кільцева система не є ароматичною кільцевою системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний гетероцикл представляє собою ароматичну кільцеву систему, що містить 1, 2 або 3 кільця та включає, принаймні, один гетероатом, вибраний з O, N або S.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних карбоциклів є циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[4.2.0]октаніл, циклононаніл, циклодеканіл, декагідронафталеніл, тетрадекагідроантраценіл та інші їм подібні.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних частково насичених

карбоциклів є циклопропеніл, циклобутеніл, цикlopентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, біцикло[4.2.0] октеніл, циклононеніл, циклодеценіл, октагідронафталеніл, 1, 2, 3, 4 - тетрагідронафталеніл, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10 - октагідроантраценіл та інші їм подібні.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних ароматичних карбоциклів є феніл, нафталеніл, антраценіл.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених гетероциклів є тетрагідрофураніл, піролідиніл, діоксоланіл, імідазолідиніл, тiazолідиніл, тетрагідротіеніл, дигідрооксазоліл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, оксадіазолідиніл, тріазолідиніл, тіадіазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіразиніл, діоксаніл, морфолініл, дитаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тританіл, декагідрохінолініл, октагідроіндоліл та інші їм подібні.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних частково насичених гетероциклів є піролініл, імідазолініл, піразолініл, 2,3-дигідробензо-фураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, індолініл та інші їм подібні.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних ароматичних гетероциклів є азетил, оксетиліденіл, піроліл, фурил, тіеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, тріазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, пїридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тріазиніл, пураніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотіеніл, ізобензотіеніл, індолізніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотріазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, хінолізиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, бензопіраніл, піролопїридил, тіенопїридил, фуропїридил, ізотіазолопїридил, тiazолопїридил, ізоксазолопїридил, оксазолопїридил, піразолопїридил, імідазолопїридил, піролопїразиніл, тіенопїразиніл, фуропїразиніл, ізотіазолопїразиніл, тiazолопїразиніл, ізоксазолопїразиніл, оксазолопїразиніл, піразолопїразиніл, імідазопїразиніл, піролопїримідиніл, тіенопїримідиніл, фуропїримідиніл, ізотіазолопїримідиніл, тiazолопїримідиніл, ізоксазолопїримідиніл, оксазолопїримідиніл, імідазопїримідиніл, піролопїридазиніл, тіенопїридазиніл, фуропїридазиніл, ізотіазолопїридазиніл, тiazолопїридазиніл, ізоксазолопїридазиніл, оксазолопїридазиніл, піразолопїридазиніл, імідазопїридазиніл, оксадіазолопїридил, тіадіазолопїридил, тріазолопїридил, оксадіазолопїризиніл, тіадіазолопїразиніл, тiazолопїразиніл, оксадіазолопїримідиніл, тіадіазолопїримідиніл, ізоксадіазолопїридазиніл, тріазолопїридазиніл, імідазотіазоліл,

імідазоімідазоліл, ізоксазолотріазиніл,  
ізотіазолотріазиніл, піразолотріазиніл,  
оксазолотріазиніл, тіазолотріазиніл,  
імідазотріазиніл, оксдіазолотріазиніл,  
тіадіазолотріазиніл, тріазолотріазиніл, карбозоліл,  
акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл  
та інші їм подібні.

Як використовувалося раніше в даному описі, фрагмент (=C) утворює карбонільний залишок, коли він приєднаний до атома вуглецю, сульфоксидний залишок, коли він приєднаний до атома сірки, та сульфонільний залишок, коли два зазначених фрагменти приєднані до атома сірки.

Скрізь при використанні раніше та далі визначення, що замісники можуть бути обрані кожен незалежно один від одного з переліку різних визначень, таких як, наприклад, для  $R^9$  та  $R^{10}$ , маються на увазі всі припустимі комбінації, які є хімічно можливими та які приводять до хімічно стабільних молекул.

Термін «галоген» є загальною назвою для фтору, хлору, бромов та йоду. При використанні вище та далі полігалогенметил як групу або як частину групи визначають як моно- або полігалогензаміщений метил, особливо метил з одним або декількома атомами фтору, наприклад, диформметил або триформметил; полігалоген- $C_{1-4}$ -алкіл або полігалоген- $C_{1-6}$ -алкіл як групу або частину групи визначають як моно- або полігалогензаміщений  $C_{1-4}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -алкіл, наприклад, групи, визначені для галогенметилу, 1,1-дифторетилу та інші їм подібні. У випадку, коли більш ніж один атом галогену приєднаний до алکیلної групи в рамках термінів полігалогенметил, полігалоген- $C_{1-4}$ -алкіл або полігалоген- $C_{1-6}$ -алкіл, ці атоми галогену можуть бути однаковими або різними.

Поняття гетероцикл у визначенні  $R^7$  або  $R^{7a}$  означає, що включено всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Карбоцикл або гетероцикл у визначенні  $R^7$  або  $R^{7a}$  можуть бути приєднані до залишкумолекули формули (I) через будь-який атом вуглецю в кільці або придатний гетероатом, якщо не обговорено особливо. Отже, наприклад, коли гетероцикл являє собою імідазоліл, він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл та інші їм подібні, або коли карбоциклом є нафталеніл, він може являти собою 1-нафталеніл, 2-нафталеніл та інші їм подібні.

Коли будь-які змінні (наприклад,  $R^7$ ,  $X_2$ ) зустрічаються більш ніж один раз у будь-якій складовій, кожне визначення є незалежним.

Лінії, проведені від замісників у кільцевих системах, показують, що зв'язок може бути приєднаним до кожного з придатних атомів кільця.

У випадку терапевтичного застосування солі сполук формули (I) являють собою солі, у яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, чи є вони фармацевтично прийнятними або

фармацевтично не прийнятними, входять до обсягу даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, згадані вище, як мається на увазі, включають терапевтично активні нетоксичні адитивні сольові форми, які сполуки формули (I) здатні утворювати. Останні можуть бути легко отримані шляхом обробки основної форми такими придатними кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводнева кислота, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота та інші кислоти; сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота та інші їм подібні; або органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксидоцтова кислота, 2-гідрокси-пропанова кислота, 2-оксопропанова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, 2-гідрокси-1,2,3-пропантри-карбонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, циклогексансульфамінова кислота, 2-гідроксибензойна кислота, 4-аміно-2-гідрокси-бензойна кислота та інші подібні кислоти. І, навпаки, сольові форми можуть бути перетворені у вільні основні форми обробкою лугом.

Сполуки формули (I), що містять кислоти протони, можуть бути перетворені в їх терапевтично активні нетоксичні адитивні сольові форми з металами або амінами за допомогою обробки придатними органічними та неорганічними основами. Придатними основними сольовими формами є, наприклад, амонійні солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, солі натрію, солі калію, солі магнію, солі кальцію та інші їм подібні, солі з органічними основами, наприклад, з первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такі як солі метиламіну, солі етиламіну, солі пропіламіну, солі ізопропіламіну, солі чотирьох ізомерів бутиламіну, солі диметиламіну, солі диетиламіну, солі диетаноламіну, солі дипропіламіну, солі діізопропіламіну, солі ди-н-бутиламіну, солі піролідину, солі піперидину, солі морфоліну, солі триметиламіну, солі триетиламіну, солі трипропіламіну, солі хінуклідину, солі піридину, солі хіноліну та солі ізохіноліну, солі бензатину, солі N-метил-D-глюкаміну, солі 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу, солі гідрабітаміну, та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізін та так надалі. І, навпаки, сольова форма може бути перетворена у вільну кислотну форму за допомогою обробки кислотою. Визначення адитивна сіль також включає гідрати та адитивні форми з розчинником, які сполуки формули (I) здатні утворювати. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти та інші їм подібні.

Визначення «четвертинний амін», яке використовується в даному описі, визначає четвертинні амонійні солі, які сполуки формули (I) здатні утворювати за допомогою реакції між



основним атомом азоту сполуки формули (I) та придатним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, неонов'язково заміщений алкілгалогенід, арилгалогенід або арилалкілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Також можуть бути використані інші реагенти з хорошими кінцевими групами, такі як алкілтрифторметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений атом азоту. Фармацевтично прийнятними протиіонами є хлор, бром, йод, трифторацетат та ацетат. Необхідний протиіон може бути введений з використанням іонообмінних смол.

N-оксидні форми сполук даного винаходу включають сполуки формули (I), де один або кілька третинних атомів азоту окислені до так названого N-оксиду. Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми за допомогою наступних відомих у даній галузі методик перетворення тривалентного атома азоту в N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окислювання звичайно може бути проведена за допомогою реакції вихідного матеріалу формули (I) : придатним органічним або неорганічним пероксидом. Придатними неорганічними пероксидами є, наприклад, перекис водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; придатними органічними пероксидами можуть бути пероксикислоти, такі як, наприклад, надбензойна кислота або галогензаміщена надбензойна кислота, наприклад, 3-хлорнадбензоїна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет.-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та інші їм подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, а також суміші таких розчинників.

Зрозуміло, що деякі із сполук формули (I) та їхні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічні ізомерні форми можуть містити один або декілька хіральних центрів та можуть існувати у вигляді стереохімічно ізомерних форм.

Визначення «стереохімічно ізомерні форми», що використовувалося вище, означає всі можливі стереоізомери і форми, які можуть мати сполуки формули (I) та їхні N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не обговорено або не зазначено особливо, хімічна на;та сполук означає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначена суміш містить всі діастереомери та енантіомери основноїмолекулярної структури, а також кожну з окремих ізомерних форм формули (I) та їхніх N-оксидів, солей, сольватів та четвертинних амінів, по суті вільних, тобто, що містять менш за 10%, переважно менш за 5%, особливо менш за 2% та найбільше переважно менш за 1%, інших ізомерів. Таким чином, коли сполуки формули (I) визначено, наприклад, як (E),

це означає, що сполуки по суті не містять (Z) - ізомер. Зокрема, стереоутворюючі центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію. Сполуки, що включають подвійні зв'язки, можуть мати E (роздільно)- або Z (разом)-конфігурацію замісників у зазначеному подвійному зв'язку. Визначення цис-, транс-, R-, S-, E- та Z-добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I), звичайно, входять до обсягу даного винаходу.

У випадку деяких сполук формули (I), їхніх N-оксидів, солей, розчинників або четвертинних амінів та проміжних сполук, які використовуються при їхньому отриманні, абсолютна стереохімічна конфігурація експериментально не визначалася. У цих випадках стереоізомерну форму, що виділяють першої, позначають «A», а другу позначають «B» без додаткового посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію. Однак, зазначені стереоізомерні форми «A» та «B» можуть бути однозначно охарактеризовані, наприклад, по їхньому оптичному обертанню, що «A» та «B» мають енантіомерну залежність. Фахівець у даній галузі може визначити абсолютну конфігурацію кожної із сполук із використанням відомих у даній галузі методів, таких як, наприклад, рентгенографія. У випадку, коли «A» та «B» являють собою стереоізомерні суміші, вони можуть бути додатково розділені, у результаті чого відповідні виділені першими фракції позначають «A1» та «B1», та другі фракції позначають «A2» та «B2» без додаткового посилання на дійсну стереоізомерну конфігурацію. Чисті стереохімічні ізомерні форми сполук даного винаходу та їхніх проміжних сполук, які використовуються при їхньому хімічному синтезі, можуть бути отримані із застосуванням відомих у даній галузі методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою фізичних способів, таких як селективна кристалізація або хроматографічних методик, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією та інших подібних способів. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей шляхом перетворення спочатку зазначених рацемічних сумішей за допомогою придатних пептизуючих агентів, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; та потім шляхом фізичного роз'єднання зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації або за допомогою хроматографічних методик, наприклад, рідинної хроматографії та подібних способів; та, нарешті, шляхом перетворення розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери, наприклад, за допомогою обробки лугом. Чисті стереохімічно ізомерні форми також можуть бути отримані із чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних матеріалів, за умови, що їхня участь у реакції відбувається стереоспецифічно. Якщо необхідно отримати стереоізомер, то зазначені

сполуки переважно синтезують за допомогою стереоспецифічних способів отримання. У цих способах переважно використовують енантімерно чисті вихідні матеріали.

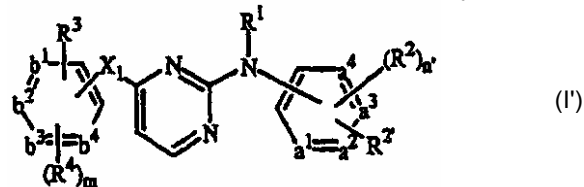
Альтернативний варіант роз'єднання енантімерних форм сполук формули (I) та їхніх проміжних сполук являє собою рідинну хроматографію, особливо рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі сполуки формули (I) також можуть існувати в таутомерній формі. Зазначені форми, хоча явно та не показані в наведеній вище формулі, по суті входять в обсяг даного винаходу.

У кожному випадку при подальшому використанні визначення «сполуки формули (I)» означають також, що воно включає їхні N-оксидні форми, солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес мають сполуки формули (I), які є стереохімічно чистими.

Групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формули (I), де  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  являє собою бівалентний радикал  $-CH=CH-$  (a-1).

Також групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формули (I) за формулою:



їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де

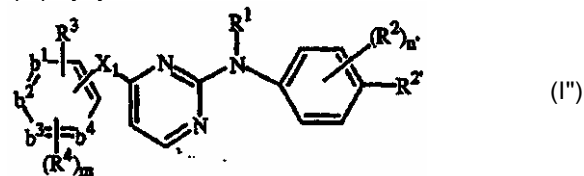
$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ ,  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  та  $X_1$  мають вказані вище значення;

$n'$  дорівнює 0, 1, 2 або 3 та у випадку, коли  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  являє собою (a-1), тоді  $n'$  також може приймати значення 4;

$R^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл, тригалогенметил, ціано групу, амінокарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом;

за умови, що  $R^2$  перебуває в пара-положенні щодо залишку  $NR^1$ .

Іншу групу сполук, що представляє інтерес, становлять сполуки формули (I), що мають формулу:



їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де

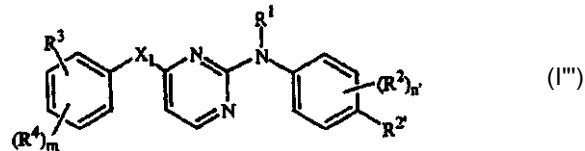
$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$  та  $X_1$  мають визначені вище значення;

$n'$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл, тригалогенметил, ціано групу, амінокарбоніл,  $C_{1-6}$ -

алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом.

Ще одну групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формули (I), що мають формулу:



їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та  $X_1$  мають визначені вище значення;  $n'$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл, тригалогенметил, ціано групу, амінокарбоніл,  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом.

Також конкретними сполуками є сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де застосовано одне або якнайбільше з наступних умов:

a)  $m$  приймає значення 1, 2 або 3, особливо 2 або 3, більш особливо 2, та навіть більш особливо  $m$  приймає значення 2, а зазначені два замісники  $R^4$  перебувають у положенні 2 та 6 (орто-положення) щодо залишку  $X_1$ ;

b)  $m$  приймає значення 1, 2 або 3 та  $R^3$  перебуває в положенні 4 (пара-положення) щодо залишку  $X_1$ ;

c)  $X_1$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-6}$ -алкандііл,  $-CHOH-$ ,  $-S(=O)_p$ ,  $-X_2-C_{1-4}$ -алкандііл- або  $-C_{1-4}$ -алкандііл- $X_2-$ ;

d) де, коли це прийнятне,  $n'$  приймає значення 0;

e) де, коли це прийнятне,  $n$  приймає значення 1, а зазначений замісник  $R^2$  перебуває в положенні 4 (пара-положення) відносно  $NR^1$ -лінкера;

f)  $R^2$  являє собою гідрокси групу, атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений ціано групою або  $-C(=O)R^6$ ,  $C_{3-7}$ -циклоалкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано групою,  $C_{1-6}$ -алкініл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано групою,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано групу, нітро групу, аміно групу, моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл)-аміно групу, полігалогенметил, полігалогенметилтіо групу,  $-S(O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$  або радикал формули:



де кожний з  $A_1$  незалежно один від одного являє собою N, CH або  $CR^6$ ; та  $A_2$  являє собою NH, O, S або  $NR^6$ ;

g)  $R^2$  являє собою атом галогену,  $C_{1-6}$ -алкіл, тригалогенметил, ціано групу,  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом;

h)  $R^2$  являє собою ціано групу, амінокарбоніл або  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом, особливо ціано групу;

i)  $R^2$  являє собою ціано групу, амінокарбоніл або  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом, особливо ціано групу.

Кращий варіант реалізації сполук даного винаходу складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHR^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ;  $C_{2-6}$ -алкіл заміщений ціано групою або амінокарбонілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілом або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений двома або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$  та де 2 атоми водню, пов'язані з тим же атомом вуглецю, заміщені  $C_{1-4}$ -алкандіілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником, обраним із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ ; причому  $R^{9a}$  являє собою гідрокси групу;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілокси групу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл; аміно групу; моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно групу; моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) амінокарбоніл;  $-CH(=NR^{11})$  або  $R^7$ , де кожна зі згаданих вище  $C_{1-6}$ -алкільних груп у визначенні  $R^{9a}$  необов'язково та кожна незалежно одна від одної може бути заміщеною одним або двома замісниками незалежно вибраними з гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, карбоксилу,  $C_{1-6}$ -алкілоуксикарбонілу, ціано групи, аміно групи, іміно групи, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групи, полігалогенметилу, полігалогенметилокси групи, полігалогенметилтію групи,  $-S(=O)_p$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$ ,  $R^7$ ;  $R^{9a}$  також можуть бути взяті разом з  $R^{10}$  з утворенням бівалентного або тривалентного радикала формул (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) або (d-7), які визначені вище.

Ще одну групу сполук, що представляють інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHF^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкіл або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений двома або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений

одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$  та де 2 атоми водню, пов'язані з тим же атомом вуглецю, заміщені  $C_{1-4}$ -алкандіілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником, обраним із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ ; причому  $R^{9a}$  являє собою гідрокси групу;  $C_{1-6}$ -алкіл;  $C_{1-6}$ -алкілокси групу;  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл; аміно групу; моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) аміно групу; моно- або ді( $C_{1-6}$ -алкіл) амінокарбоніл;  $-CH(=NR^{11})$  або  $R^7$ , де кожна зі згаданих вище  $C_{1-6}$ -алкільних груп у визначенні  $R^{9a}$  необов'язково та кожна незалежно одна від одної може бути заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілокси групи, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкілокси групи, карбоксилу,  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбонілу, ціано групи, аміно групи, іміно групи, моно- або ді( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групи, полігалогенметилу, полігалогенметилокси групи, полігалогенметилтію групи,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$ ,  $R^7$ ;  $R^{9a}$  також можуть бути взяті разом з  $R^{10}$  з утворенням бівалентного або тривалентного радикала формул (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) або (d-7), які визначені вище.

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, до якої входить сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{13}$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілом або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений двома або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$  та де 2 атоми водню, пов'язані з тим же атомом вуглецю, заміщені  $C_{1-6}$ -алкандіілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником вибраним із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкіл у або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ;  $-$

$C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ ; причому  $R^{9a}$  має значення, визначені вище.

Ще одну групу сполук, які представляють інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $NHR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений двома або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ; та де 2 атоми водню, пов'язані з тим же атомом вуглецю, заміщені  $C_{1-6}$ -алкандіілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником вибраним із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ .

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений  $NF^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілом або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений двома або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ; та де 2 атоми водню, пов'язані з тим же атомом вуглецю, заміщені  $C_{1-4}$ -алкандіілом;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником, обраним із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкініл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з атома галогену, ціано групи,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкілу

або  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ ; при цьому  $R^{9a}$  має визначені вище значення.

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний із ціано групи,  $NR^9R^{10}$  або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно один від одного вибраний з ціано групи,  $NR^9R^{10}$  або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$ -алкілокси- $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою;  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником, обраним із ціано групи та  $R^7$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл;  $R^7$  або  $-X_3R^7$ .

Іншу групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $R^7$ .

Ще одну групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою, особливо  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою, більш конкретно, етил або пропіл заміщений ціано групою; або  $C_{1-6}$ -алкеніл заміщений ціано групою. Кращим є  $C_{2-6}$ -алкеніл заміщений ціано групою.

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою та  $R^7$ , або  $C_{1-6}$ -алкеніл заміщений ціано групою та  $R^7$ .

Ще одну групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений  $R^7$ .

Ще одну групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкіл.

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^3$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений гідрокси групою та другим замісником, обраним із ціано групи та  $R^7$ .

Крім того, ще представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $R^2$  або  $R^2$  являють собою ціано групу або амінокарбоніл, та  $R^1$  являє собою водень.

Іншу групу сполук, що представляє інтерес, складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де  $m$  приймає значення 2 або 3, та  $X_1$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $CHON-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ , особливо, коли  $X_1$  являє собою  $-NR^5$  або  $-O-$ .

Також представляє інтерес група сполук, яку складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де застосовано одне або декілька, переважно усі з наступних обмежень:

- $n$  дорівнює, принаймні, 1, особливо 1; або  $n'$  приймає значення 0;
- $R^2$  або  $R^2$  являють собою ціано групу;
- $m$  дорівнює 1, 2 або 3;
- $R^4$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл, особливо метил; нітро групу, аміно групу, атом галогену;  $C_{1-6}$ -алкілокси групу або  $R^7$ ;
- $R^3$  являє собою  $R^7$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)R^{15}$ ,  $-CH=NH-NH-C(=O)R^{16}$ ,  $-G(=O)NHR^{13}$ ,  $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -алкіл заміщений ціано групою,  $C_{1-6}$ -алкіл, двічі

заміщений ціано групою, C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений гідрокси групою та ціано групою, C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений гідрокси групою та R<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>1-6</sub>-алкілокси-C<sub>1-6</sub>-алкіл заміщений ціано групою, C<sub>1-6</sub>-алкеніл заміщений R<sup>7</sup>, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений ціано групою, C<sub>2-6</sub>-алкеніл двічі заміщений ціано групою, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений ціано групою та R<sup>7</sup>, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений ціано групою та -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-алкілом, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений ціано групою та атомом галогену, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений атомом галогену, C<sub>2-6</sub>-алкеніл двічі заміщений атомом галогену, або C<sub>2-6</sub>-алкеніл заміщений NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

f) X<sub>3</sub> являє собою -C(=O)-, -CH<sub>2</sub>-C(=O)- або -C(N-OR<sup>8</sup>)-C<sub>1-6</sub>-алкандііл;

g) X<sub>1</sub> являє собою NH або O;

h) R<sup>1</sup> являє собою водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл.

Кращими сполуками формул (I), (I'), (I'') або (I''') є сполуки 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248, 255 (див. таблиці 1, 2 та 3), їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми.

Сполуки формули (I) [описані в публікації WO 2003/016306]. Також у публікації описані способи їх одержання. Деякі проміжні сполуки та вихідні матеріали є відомими сполуками, або можуть бути комерційно доступними, або можуть бути отримані по відомим у даній галузі методикам, або деякі сполуки формули (I) або описані проміжні сполуки можуть бути отримані по методиках, [описаним у публікаціях WO 99/50250 та WO 00/27825].

Даний винахід також стосується нової сполуки, тобто, 4-[[4-[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E) (сполуки 255); його N-оксиду, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну або його стереохімічно ізомерної форми.

Зазначені нові сполуки можуть бути отримані за допомогою такого способу:

а) До суміші 4-гідрокси-3,5-диметилбензальдегіда (0,0233моль) у діоксані (35мол) у струмі N<sub>2</sub> додають Na (60%) (0,0233моль). Суміш перемішують протягом 5 хвилин. Додають 1-метил-2-піролидинон (35мол). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. Додають 4-[(4-хлор-2-піримідиніл) аміно] бензонітрил (0,0212моль). Суміш перемішують при температурі 155°C протягом 12 годин, виливають у H<sub>2</sub>O та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, промивають декілька разів H<sub>2</sub>O, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та розчинник випаровують. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 35-70мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випаровують. Отриману фракцію кристалізують із суміші CH<sub>3</sub>CN/діізопропіловий ефір. Залишок відфільтровують та сушать, що дає на виході 2,2г проміжної сполуки 1.

б) До суміші діетилового ефіру ціанометилфосфонові кислоти (0,0065моль) у тетрагідрофурані (20мол) у струмі N<sub>2</sub> порціями при температурі 5°C додають трет.-бутоксид калію (0,0065моль). Суміш перемішують при кімнатній

температурі протягом 1 години. Додають розчин проміжної сполуки 1 (0,0044моль) у тетрагідрофурані (20мол). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та розчинник випаровують. Залишок (1,8г) кристалізують із діетилового ефіру. Залишок відфільтровують та сушать. Отриманий залишок (1,5г) очищують за допомогою колоночної хроматографії над кромасил (елюент: CH<sub>3</sub>CN/AcNH<sub>4</sub> 50/50; 10мкм). Збирають дві фракції (F1, F2) та розчинник випаровують. Вихід: 0,47г F1 та 0,44г F2. Фракцію F1 кристалізують із діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать, що дає на виході 0,4г 4-[[4-[4-(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфенокси]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E) (сполуки 255).

Як уже вказувалося вище, сполуки формул (I), (I'), (I''), (I''') виявляють антиретровірусні властивості (властивості інгібування зворотної транскриптази) у ВІЛ-інфікованих теплокровних тварин, особливо щодо Вірусу Імунодефіциту Людини (ВІЛ), що являє собою етіологічний агент Синдрому Набутого Імунодефіциту (СНІДу) у людини. Вірус ВІЛ переважно інфікує Т-4 клітини людини та руйнує їх або змінює їхню нормальну функцію, особливо координацію імунної системи. У результаті, у інфікованого хворого поступово знижується кількість Т-4 кліток, які усе більше та більше поведуться аномально. Отже, імунна захисна система стає не здатної боротися з інфекціями та новотворами, та ВІЛ-інфікований індивідуум звичайно вмирає від умовно-патогенних інфекцій, таких як пневмонія, або від раку. Інші стани, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, включають тромбоцитопенію, ангиоматоз Капоши та інфекцію центральної нервової системи, що відрізняється прогресуючою діемелінізацією, що приводить до слабоумства, атаксії та дезорієнтації. Крім того, ВІЛ-інфекція також асоціюється з периферичною невропатією, що прогресує генералізованою лімфаденопатією (PGL) та пов'язаним зі СНІДом комплексом (ARC).

Завдяки своїм антиретровірусним властивостям, особливо активності проти ВІЛ-1, сполуки формули (I), їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть бути використані при лікуванні індивідуумів, інфікованих ВІЛ. Ефект інгібування реплікації ВІЛ сполук формули (I) [описаний у публікації WO 2003/016306]. Сполука 255 має значення pIC<sub>50</sub> 9,00 при оцінці у випробуванні [описаному в публікації WO 2003/016306 під заголовком «С. Фармакологічний приклад»].

У цей час встановлено, що сполуки формули (I) можуть бути використані не тільки для лікування ВІЛ-інфікованих теплокровних тварин, але те, що вони можуть бути використані для попередження ВІЛ-інфікування теплокровних тварин, у тому числі людини, через статевий акт або зв'язаний з ним близький контакт між партнерами. Отже, як указувалося вище, даний винахід відноситься до

застосування сполуки формули (I) при виробництві медикаменту для попередження ВІЛ-інфекції через статевий акт або зв'язаний з ним близький контакт між партнерами, особливо для попередження ВІЛ-1 інфекції, а також особливо для попередження ВІЛ- та ВІЛ-1-інфекції штамами ВІЛ із множинною лікарською стійкістю, тобто, штамів ВІЛ, особливо штамів ВІЛ-1, які мають придбану стійкість до одного або декількох відомих у даній галузі не-нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Відомі в даній галузі не-нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази являють собою не-нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, які відрізняються від сполук даного винаходу, та особливо комерційні не-нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Винахід також відноситься до способу попередження ВІЛ-інфекції при статевому акті або пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами, що включає введення суб'єктові, що потребує цього лікування, ефективної кількості сполуки формули (I).

Поняття «статевий акт або пов'язаний з ним близький контакт між партнерами» включає вагінальний секс, анальний секс, оральний секс та контакт ділянок тіла з інфікованим ВІЛ рідинами сексуальним партнером, особливо зі спермою. Краще визначення «статевий акт або пов'язаний з ним близький контакт між партнерами» включає вагінальний або оральний секс, більш переважно вагінальний секс.

Ділянками контакту, які найбільш відповідальні за передачу ВІЛ інфекції при статевому акті або пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами є геніталії, пряма кишка, ротова порожнина, руки, нижня частина живота, верхня частина стегон.

Поняття «партнери», що згадується вище та далі, означає одного або декількох теплокровних тварин, особливо людини, які сексуально активні один з одним, тобто, які мають статевий акт один з одним або які мають близький контакт один з одним, пов'язаний із сексуальною активністю.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), що відрізняється тим, що композиція перебуває у формі адаптованій до нанесення на ділянку, де статевий акт або пов'язаний з ним близький контакт між партнерами має місце, такий як геніталії, пряма кишка, ротова порожнина, руки, нижня частина живота, верхня частина стегон, особливо піхва та ротова порожнина.

Як придатні композиції можна перелічити всі композиції, які звичайно використовуються для нанесення на піхву, пряму кишку, ротову порожнину та шкіру, такі як, наприклад, гелі, желе, креми, мазі, плівки, тампони, піни, інтравагінальні кільця, цервікальні ковпачки, свічі для ректального або вагінального застосування, вагінальні, ректальні або під'язичні таблетки, полоскання для ротової порожнини.

Для отримання фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість конкретного

сполуки, необов'язково у формі адитивної солі, у к активний інгредієнт з'єднують у вигляді однорідної суміші з фармацевтично прийнятним носієм, та цей носій може мати широку розмаїтість форм залежно від форми введення. Наприклад, при отриманні композицій для місцевого орального застосування може бути використана кожне зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти та так надалі, у випадку оральних рідких препаратів, таких як полоскання для ротової порожнини у формі суспензій, емульсій та розчинів; або у випадку таблеток тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, диспергуючі агенти та так надалі. Також передбачаються тверді форми препаратів, які призначені для перетворення безпосередньо перед застосуванням у рідкі форми препаратів. У композиціях, що придатні для шкірного застосування, носій необов'язково включає придатний змочувальний агент, необов'язково змішаний з придатними добавками будь-якої природи в невеликих пропорціях, та ці добавки не викликають значної негативної дії на шкіру. Зазначені добавки полегшують нанесення на шкіру та/або можуть сприяти одержанню бажаної композиції. Такі композиції можуть бути застосовані різними шляхами, наприклад, у вигляді крему або гелю.

Щоб збільшити час утримання фармацевтичної композиції на ділянці нанесення, може бути корисним включати до композиції даного винаходу біоадгезив, особливо біоадгезивний полімер. Біоадгезив можна визначити як матеріал, що прилипає до живої біологічної поверхні, такий як наприклад, слизуваті мембрани або шкірні тканини. Визначення «біоадгезив» добре відомо фахівцям у даній галузі. Таким чином, на даний час винахід також відноситься до фармацевтично композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), що відрізняється тим, що фармацевтична композиція являє собою біоадгезив на ділянці нанесення. Переважно ділянка нанесення являє собою піхву, пряму кишку, ротову порожнину або шкіру, найбільш краще, піхву.

Прикладами біоадгезивів, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях даного винаходу, є похідні поліакрилової кислоти, такі як, наприклад, карбопол або полікарбопол, наприклад, карбопол 934Р, карбопол 940, полікарбофіл АА1; прості ефірні похідні целюлози, такі як, наприклад, гідроксипропіл метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, натрий-карбоксиметилцелюлоза, хітозан; природні полімери, такі як, наприклад, альгинати, трагакант, інулін, попередньо желатинізований крохмаль.

Один з варіантів реалізації даного винаходу відноситься до гелю, що містить карбопол, гідроксипропілцелюлозу, гідроксиетил целюлозу або попередньо желатинізований крохмаль.

Для поліпшення розчинності сполук формули (I) до композиції можуть бути включені придатні інгредієнти, наприклад, циклодекстрини. Придатними циклодекстринами є  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрини або їхні прості ефіри або змішані прості ефіри, де одна або більша кількість гідрокси груп ангідроглюкозних ланок циклодекстрина заміщені C<sub>1-6</sub> зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, метильованим  $\beta$ -CD за випадковим процесом, гідрокси-C<sub>1-6</sub>-алкілом, особливо гідроксиметилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбокси-C<sub>1-6</sub>-алкілом, особливо карбоксиметилом або карбоксиетилом; C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілом, особливо ацетилом. Особливо заслуговують на увагу в якості речовин, які сприяють утворенню комплексу, та/або солюбілізаторів є  $\beta$ -CD, випадково метильований  $\beta$ -CD, 2,6-диметил- $\beta$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD та (2-карбокси-метокси) пропіл- $\beta$ -CD, та особливо 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD).

Поняття «змішаний простий ефір» означає похідне циклодекстрину, де, принаймні, дві гідроксильні групи циклодекстрина етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксиетил.

Середнє мольне заміщення (M.S.) використовують як міру середнього числа молей алкокси одиниць на моль ангідроглюкози. Середній ступінь заміщення (D.S.) відноситься до середнього числа заміщених гідроксилів в ангідроглюкозній ланці. Значення середнього мольного заміщення та середнього ступеня заміщення можуть бути визначеними за допомогою різних аналітичних методик, таких як, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (NMR), мас-спектрометрія (MS) та інфрачервона спектроскопія (IR). У залежності від методики, яка використовується, для даного похідного циклодекстрина можуть бути отримані значення, які можуть незначно відрізнятися. Переважно, при вимірюванні за допомогою мас-спектрометрії, середнє мольне заміщення знаходиться у межах діапазону від 0,125 до 10, а середній ступінь заміщення знаходиться у межах діапазону від 0,125 до 3.

Сполуки формули (I) можуть бути виготовлені у вигляді фармацевтичних композицій даного винаходу у формі часток, які вміщують тверду дисперсію, що містить сполуки формули (I), та один або більшу кількість придатних фармацевтично прийнятних полімерів, які здатні розчинятися у воді.

Поняття «тверда дисперсія», яке використовується у даному описі, визначає систему у твердому стані (на противагу рідкому або газоподібному стану), що містить, принаймні, два компоненти, тобто, сполуки формули (I) та полімер, здатний розчинюватися у воді, де один компонент диспергований більш-менш однорідне по всьому іншому компонентів або іншим компонентам (у випадку додаткових фармацевтично прийнятних рецептурних агентів, відомих у даній галузі, вони включають пластифікатори, консерванти та так далі). Коли

зазначена дисперсія компонентів є такою, що система скрізь хімічно та фізично однорідна або гомогенна, або складається з однієї фази при термодинамічному визначенні, то таку дисперсію називають «твердим розчином». Тверді розчини є кращими фізичними системами, тому що компоненти в них звичайно легко біологічно доступні для організму, до якого вони вводяться. Таку перевагу, очевидно, можна пояснити легкістю, з якою зазначені тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини при контакті з рідким середовищем, таким як шлунково-кишкові соки. Легкість розчинення може бути приписана, принаймні, частково тому факту, що енергія, необхідна для розчинення компонентів із твердого розчину менше, ніж енергія, необхідна для розчинення компонентів кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Поняття «тверда дисперсія» також включає дисперсії, які є менш гомогенними у порівнянні з твердими розчинами. Такі дисперсії не є скрізь хімічно та фізично однорідними або містять більш ніж одну фазу. Наприклад, поняття «тверда дисперсія» відноситься до системи, що має домени або маленькі галузі, де аморфні, мікрокристалічні або кристалічні сполуки формули (I), або аморфний, мікрокристалічний або кристалічний полімер, здатний розчинюватися у воді, або вони разом, диспергировані більш-менш рівномірно в іншій фазі, що містить полімер, здатний розчинюватися у воді, або сполуки формули (I), або твердий розчин, що містить сполуки формули (I) та полімер, здатний розчинюватися у воді. Зазначені домени являють собою галузі у твердій дисперсії, чітко помітні по деяких фізичних ознаках, невеликі по розмірах та рівномірно або хаотично розподілені по всій твердій дисперсії.

Існують різні методики одержання твердих дисперсій, у тому числі екструзія з розплаву, сушіння розпилюванням та розчинення-випаровування.

Спосіб розчинення-випаровування включає наступні стадії:

а) розчинення сполуки формули (I) та полімеру, який здатний розчинюватися у воді, в придатному розчиннику, необов'язково при підвищених температурах;

б) нагрівання розчину, отриманого в пункті а), необов'язково у вакуумі, до випаровування розчинника. Розчин також може бути вилитий на велику поверхню для того, щоб утворилася тонка плівка, та випаровування з цього розчинника.

За методикою сушіння розпилюванням два компоненти також розчинюють у придатному розчиннику, та отриманий розчин потім розпилюють крізь насадку розпилювальної сушарки, після чого необхідно провести випаровування розчинника із крапель, що утворюється, при підвищених температурах.

Кращою методикою для одержання твердих дисперсій є процес екструзії з розплаву, який включає наступні стадії:

а) змішування сполуки формули (I) та придатного полімеру, що має здатність розчинятися у воді;

б) необов'язкове змішування добавок з одержанням у результаті суміші;

с) нагрівання та змішування отриманої у такий спосіб суміші до утворення гомогенного розплаву,

д) примусова подача отриманого в такий спосіб розплаву через одну або більшу кількість насадок; та

е) охолодження розплаву до його отвердження.

Визначення «розплав» або «плавлення» можна інтерпретувати широко. Ці визначення не тільки означають зміну від твердого стану до рідкого стану, але також можуть стосуватися переходу до склоподібного стану або каучукоподібного стану, та стану, при якому існує можливість для одного компонента суміші стати захопленим більш-менш гомогенно іншим компонентом. У конкретному випадку один з компонентів буде плавитися, а інший (і) компонент (и) буде (у) розчинюватися в розплаві, утворюючи у результаті розчин, який при охолодженні може утворювати твердий розчин, що має кращі характеристики розчинення.

Після одержання твердих дисперсій за допомогою методик, які описані вище, отримані у результаті продукти можуть бути необов'язково подрібнені та просіяні.

Тверда дисперсія може бути подрібнена або перетерта до частинок, що мають розмір частинок менш за 600мкм, переважно менш за 400мкм та найбільш переважно менш за 125мкм.

Частинки, отримані шляхом, який описано вище, потім можуть бути переведені за допомогою звичайних методик у фармацевтичні дозовані форми даного винаходу.

Слід зазначити, що фахівець у даній галузі може оптимізувати параметри описаних вище твердих дисперсійних препаратів, такі як найбільш придатний розчинник, робоча температура, тип використовуваного пристрою, швидкість розпилювального сушіння, продуктивність при екструзії з розплавом.

Розчинні у воді полімери в частках являють собою полімери, які мають відповідну в'язкість при розчиненні при температурі 20°C у водяному розчині при концентрації 2% (мас/об'єм.) від 1 до 5000мПа.с, більш переважно від 1 до 700 мПа.сек та найбільше переважно від 1 до 100мПа.с. Наприклад, полі перами, які здатні розчинюватися у воді, та є найбільш придатними, є алкілцелюлоза, гідроксиалкілцелюлоза, гідроксиалкілалкілцелюлоза, солі лужних металів карбоксиалкілцелюлоз, карбоксиалкілалкілцелюлози, складні ефіри карбоксиалкілцелюлоз, крохмалі, пектини, похідні хітину, ди-, оліго- та полісахариди, такі як трегалоза, альгінова кислота або її солі лужних металів, амонійні солі, карагенани, галактотаннани, трагакант, агар-агар, гумміарабик, гуарова камедь та ксантанова камедь, поліакрилові кислоти та їхні солі, поліметакрилові кислоти та їхні солі, метакрилатні

сополімери, полівініловий спирт, полівинілпіролідон, сополімери полівиніл піролідону з вінілацетатом, комбінації полівінілового спирту, поліалкіленоксиди та сополімери етиленоксиду та пропіленоксиду. Кращими розчинними у воді полімерами є гідроксипропілметилцелюлози.

Крім того, один або більша кількість циклодекстринів можуть бути використані в якості розчинного у воді полімеру при одержанні згаданих вище частинок, [як це описано в публікації WO 97/18839]. Зазначені циклодекстрини включають фармацевтично прийнятні незаміщені та заміщені циклодекстрини, відомі в даній галузі, більш переважно  $\alpha$ ,  $\beta$  або  $\gamma$  циклодекстрини або їх фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, які можуть бути використані для одержання описаних вище часток, включають поліефіри, [описані в патенті США номер 3,459,731]. Інші заміщені циклодекстрини являють собою прості ефіри, де атом водню однієї або більшої кількості гідроксильних груп циклодекстрина заміщений на  $C_{1-6}$ -алкіл, гідрокси- $C_{1-6}$ -алкіл, карбокси- $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -алкілоксикарбоніл- $C_{1-6}$ -алкіл, або їхні змішані ефіри. Зокрема, такі заміщені циклодекстрини являють собою прості ефіри, де атом водню однієї або декількох гідроксильних груп циклодекстрина заміщений на  $C_{1-3}$ -алкіл, гідрокси- $C_{2-4}$ -алкіл або карбокси- $C_{1-2}$ -алкіл або більш переважно на метил, етил, гідроксиетил, гідроксипропіл, гідроксибутил, карбоксиметил або карбоксиетил.

Краще застосування знаходять прості ефіри  $\beta$ -циклодекстрина, наприклад, диметил- $\beta$ -циклодекстрин, [як це описано в публікації Drug of the Future, Vol.9, №8, p.577-578, M. Nogradi (1984)], та прості поліефіри, наприклад гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин та гідроксиетил- $\beta$ -циклодекстрин. Такий простий алкіловий ефір може являти собою метиловий ефір зі ступенем заміщення приблизно від 0,125 до 3, наприклад, приблизно від 0,3 до 2. Такий гідроксипропілциклодекстрин, наприклад, може бути отриманий за допомогою реакції між  $\beta$ -циклодекстрином та пропіленоксидом та може мати величину середньомольного заміщення приблизно від 0,125 до 10, наприклад, приблизно від 0,3 до 3.

Інший тип заміщених циклодекстринов включає сульфобутилциклодекстрини.

Відношення сполуки формули (I) до розчинного у воді полімеру може змінюватися у широких межах. Наприклад, можуть бути використані співвідношення від 1/100 до 100/1. Інтерес представляє співвідношення сполуки формули (I) до циклодекстрину в інтервалі приблизно від 1/10 до 10/1. Найбільш краще співвідношення знаходиться у інтервалі приблизно від 1/5 до 5/1.

Фахівець в галузі попередження ВІЛ-інфекції може визначити ефективну щоденну кількість сполуки за результатами випробувань, представлених у даному описі. Точне дозування залежить від конкретної використовуваної формули (I), яку використовують.



Щоб забезпечити поліпшений захист проти ВІЛ-інфекції сполуки формули (I) також можуть бути змішаними із ще одним або іншими антиретровірусними агентами. Таким чином, винахід також пропонує фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, що містять сполуки формули (I) та також вміщують один або більшу кількість додаткових антиретровірусних сполук. Даний винахід також стосується продукту, що містить (а) сполуки формули (I), та б) одну або більшу кількість антиретровірусних сполук, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для попередження ВІЛ-інфекції. Різні ліки можуть бути змішаними в одному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями. Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть являти собою відомі антиретровірусні сполуки, такі як сурамін, пентамідин, тімопентин, кастаноспермін, декстран (декстран-сульфат), фоскарнет-натрий (тринатрийфосфоно-форміат); нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, зидовудин (3'-азидо- 3'-деокситимідин, AZT), диданозин (2',3'-дидеокси-інозин; dd), зальцитабін (дидеоксицитидин, dd) або ламивудин (2',3'-дидеокси-3'-тіацитидин, 3TC), ставудин (2',3'-дидегідро-3'-деокситимідин, d4T), абакавир та так надалі; нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як, невірапин (11-циклопропил-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо-[3,2-b:2'3'-e] [1,4] діазепин-6-он), ефавіренц, делявирдин, TMC-120, TMC-125 та так надалі; фосфонатні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, тенофовир та так надалі; сполуки TIBO (тетрагідроімідазо [4,5,1-jk] [1,4]-бензодіазепин-2(1H)- он та тіон), наприклад, (S)-8-хлор-4,5,6,7-тетрагідро-5-метил-6-(3-метил-2-бутеніл)імідазо-[4,5,1-jk]-[1,4] бензо діазепин-2(1H)-тіон; сполуки типу (-APA ((-анілінофенілацетамід), наприклад, (-[(2-нітрофеніл)аміно]-2,6-дихлорбензолацетамід та так надалі; інгібітори транс-активуючих білків, такі як TAT-інгібітори, наприклад, RO-5-3335 або інгібітори REV, та так надалі; інгібітори протеази, наприклад, індінавір, ритонавір, саквінавір, лопінавір (ABT-378), нелфінавір, ампренавір, TMC-126, BM-232632, VX-175 та так надалі; інгібітори злиття, наприклад, T-20, T-1249 та так надалі; антагоністи CXCR4-рецептора, наприклад, AMD-3100 та так надалі; інгібітори вірусної інтегрази; інгібітори зворотної транскриптази нуклеотидного типу, наприклад, тенофовир та так надалі; інгібітори рибонуклеотидної редуктази, наприклад, гідроксимочевина та інші їм подібні.

При введенні сполук даного винаходу з іншими антивірусними агентами, які спрямовані на інші події в життєвому циклі вірусу, профілактичний ефект сполук може бути посилений. Комбінована терапія, описана вище, може давати синергетичний ефект при інгібуванні реплікації ВІЛ, тому що кожен компонент комбінації діє на різні сайти реплікації ВІЛ. Застосування таких комбінацій може зменшити дозування даного звичайного антиретровірусного агента, що може бути необхідним для досягнення бажаного профілактичного ефекту, у порівнянні з

тим випадком, коли цей агент вводиться при монотерапії. Такі комбінації знижують потенційну стійкість до лікування одним агентом, мінімізуючи при цьому будь-яку супутню токсичність. Такі комбінації також можуть підвищити ефективність звичайного агента без збільшення супутньої токсичності.

Крім описаної вище комбінації розглянутих сполук з ще одним або іншими антиретровірусними агентами сполуки даного винаходу також можуть бути введені в комбінації з відомими бактерицидними засобами. Такі засоби можуть блокувати інфекцію за рахунок створення бар'єра між патогеном, у цьому випадку вірусом імунodefіциту людини, та ділянкою, на якому буде мати місце перенос, наприклад, піхвою; вони можуть убивати або іммобілізувати патоген; вони можуть попереджати реплікацію вірусу, після того як він інфікував клітини, які лежать на ділянці переносу, наприклад, клітини, що вистилають вагінальні стінки. Прикладами бактерицидних засобів є:

а) Антитіла. Учені знайшли способи виділення антитіл, які протидіють ВІЛ, та способи їхнього масового виробництва. Отже, такі ВІЛ-антитіла можуть бути об'єднані із сполуками даного винаходу формули (I) для попередження ВІЛ-інфекції.

б) Детергенти та поверхнево-активні речовини. Такі сполуки здатні порушувати зовнішню оболонку вірусів та, таким чином, можуть бути використані як бактерициди, та вони можуть бути об'єднані із сполуками даного винаходу формули (I) для попередження ВІЛ-інфекції. Прикладами таких детергентів та поверхнево-активних речовин є ноноксинол-9 та октоксинол-9, але всі детергенти та поверхнево-активні речовини, які звичайно використовують у шампунях, зубних пастах та розчинах, що очищують, розчинах для контактних лінз, є рівноцінно прийнятними.

с) Покриття для ділянки переносу, тобто, покриття для ділянки введення фармацевтичної композиції, такі як, наприклад, гелі. Такі продукти можуть не давати ВІЛ входити в клітини, що вистилають ділянку переносу, наприклад, вагінальну вистилку. Прикладами є сульфатні та сульфонатні полімери, такі як PC-515 (карагенан), Pro-2000, декстрин-2-сульфат.

д) Пептиди. Пептиди являють собою невеликі білкові молекули, які вистилають будь-яку поверхню тіла, наприклад, шкіру, язик, шлунково-кишковий трект, та вони можуть вбивати патогени в межах декількох хвилин контакту. Таким чином, при нанесенні на ділянку потенційної передачі ВІЛ пептиди можуть вбивати патогени до того, як вони викличуть інфекцію.

е) рН-регулятори, особливо для піхви. Такі сполуки регулюють природну кислотність піхви, роблячи її непривабливим для ВІЛ. Природне вагінальне середовище є занадто кислим для того, щоб ВІЛ вижив, але сперма є лужною, та піхва стає більше лужною під час статевого акту, що дає можливість ВІЛ вижити. При введенні сполук, що регулюють рН, лужне середовище, що

створюється під час статевого акту, може бути виключеним. Регулятори рН включають застосування *Lactobacillus bacteria*, які продукують перекис водню та, таким чином, зберігають вагінальне середовище здоровим та кислим.

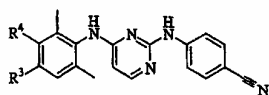
У композиціях даного винаходу один або більша кількість або усі з перерахованих вище категорій бактерицидів можуть бути змішаними із сполуками формули (I). Таким чином, на даний час винахід також відноситься до фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, що містить сполучи формули (I) та додатково вміщує один або більшу кількість компонентів, де компоненти вибрані з антитіл, детергентів або поверхнево-активних речовин, покриттів для ділянки нанесення фармацевтичної композиції, пептидів, регуляторів рН. Даний винахід також відноситься до продукту, що містить (а) сполучи формули (I) та (b) один або більшу кількість компонентів, вибраних з антитіл, детергентів або поверхнево-активних речовин, покриттів для ділянки нанесення фармацевтичної композиції, пептидів, регуляторів рН, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовно застосування при профілактиці ВІЛ-інфекції. Різні ліки можуть бути змішаними в одному препараті разом з фармацевтично прийнятними носіями.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, описаної вище, яка додатково вміщує сперміцидні сполуки. Зазначені композиції здатні попереджати одночасно запліднення та ВІЛ-інфекцію. Придатними сперміцидами є, наприклад, ноноксинол-9, октоксинол-9, менфегол, бензальконійхлорид, N-докасанол.

Незважаючи на те, що даний винахід спрямовано на застосування розглянутих сполук для профілактики ВІЛ-інфекції при статевому акті або пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами, розглянуті сполуки також можуть бути використані в якості інгібуючих агентів для попередження інфекції, викликаної іншими вірусами, які залежать від аналогічних зворотних транскриптаз у випадку обов'язкових подій у їхньому життєвому циклі.

У наведених нижче таблицях 1, 2 та 3 перераховані сполуки формули (I).
















Таблиця 1



№ Спол.	R3	R4	Фізичні дані, температура плавлення °C / (МН+)*
2	2-бензофураніл	H	Темп. плавлення > 240
21	3-тієніл	H	Темп. плавлення 220
3	2-фураніл	H	Темп. плавлення 228
28	2-тієніл	H	Темп. плавлення 235
29	феніл	H	Темп. плавлення 230
1	-CH=CH-C	H	Темп. плавлення 245, (E)
30	2,4-дихлорфеніл	H	(460)
31	2-бензо[б]тієніл	H	(448)
32	1-нафталеніл	H	(442)
33	3-хлорфеніл	H	(426)
34	3-ацетилфеніл	H	(434)
35	3-метилфеніл	H	(406)
36	2-нафталеніл	H	(442)
37	4-хлорфеніл	H	(426)
38	4-метоксифеніл	H	(422)
39	4-метилтіофеніл	H	(438)
40		H	
19		H	темп. плавлення 220
8	C(=N-OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	темп. плавлення 156
20		H	темп. плавлення 205
27		H	темп. плавлення 193
41		H	темп. плавлення 200
42		H	темп. плавлення 155
43		H	темп. плавлення 110
44		H	темп. плавлення 110
45	-C(=N-OH)-CH <sub>3</sub>	H	темп. плавлення 135
9	-C(=N-O-CH <sub>3</sub> )-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	темп. плавлення 185
46		H	темп. плавлення 164
47	-C(=N-OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	темп. плавлення 150
48		H	темп. плавлення 85
15		H	(461)
49		H	(449)
50		H	(487)
51		H	(493)
52		H	(473)
53		H	(443)
54		H	(446)
55		H	(449)
56		H	(521)

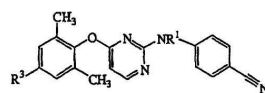
57		H	( 457 )	
6	$\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	H	( 430 )	
58		H	( 506 )	
59		H	( 428 )	
60		H	( 532 )	
61		H	( 504 )	
62		H	( 503 )	
63		H	( 472 )	
64		H	( 491 )	
65	$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	( 415 )	
66		H	( 442 )	
67		H	( 410 )	
68	$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	( 401 )	
69		H	( 399 )	
70		H	( 396 )	
71	$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3)_2$	H	( 461 )	
72		H	( 485 )	
73		H	( 456 )	
74		H	( 492 )	
75	$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	( 412 )	
76		H	( 443 )	
77		H	( 397 )	
78		H	( 417 )	
79		H	( 464 )	
80	$-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$	H	темпл. плавлення 105	
81		H	темпл. плавлення 240	
82		H	темпл. плавлення 107	
24	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	темпл. плавлення 208	
83		H	темпл. плавлення > 250 °C	
14		H	темпл. плавлення 158	
84	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CN}$	H	темпл. плавлення 224 °C (E)	
18	$-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	темпл. плавлення 252 °C	











85		H	( 474 )	
86		H	( 473 )	
87		H	( 426 )	
88		H	( 424 )	
89		H	( 446 )	
90		H	( 397 )	
91		H	( 438 )	
92		H	( 438 )	
93		H	( 410 )	
94		H	( 410 )	
95		H	( 478 )	
96		H	( 473 )	
103	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	темпл. плавлення 210 °C (E)	
11	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CN}$	H	темпл. плавлення 246 °C (Z)	
10	$-\text{CH}=\text{CH-CN}$	H	темпл. плавлення 258 °C (Z)	
4	$-\text{CH}_2\text{-CN}$	H		
17		H	темпл. плавлення 110 °C	
97		H	темпл. плавлення 240 °C	
16		H	темпл. плавлення > 250 °C	
7	$-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	темпл. плавлення > 260	
5	4-тіоморфолініл	-NO <sub>2</sub>	темпл. плавлення 268	
98	4-морфолініл	-NO <sub>2</sub>	темпл. плавлення 210	
22	1-піперидиніл	-NO <sub>2</sub>	темпл. плавлення 252	
23	1-піперидиніл	-NO <sub>2</sub>	темпл. плавлення 262	
12	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CN}$	(E) ( 381 )	
13	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CN}$	(Z) ( 381 )	
127		H	темпл. плавлення 228 °C	
123	$-\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	темпл. плавлення 150 °C	
116		H	( 463 )	
128		H	( 480 )	
129		H	( 452 )	
130	$-\text{CH}=\text{N-NH-C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	H	( 400 )	
131	$-\text{CH}=\text{N-NH-C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-CN}$	H	( 425 )	
132		H	( 468 )	
115	$-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_3$	H	( 373 )	
134	$-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	H	( 387 )	
135	$-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	( 401 )	
136	$-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$	H	( 415 )	
137	$-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_3$	H	( 387 )	
138	$-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-CN}$	H	( 398 )	

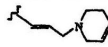
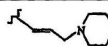

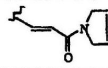
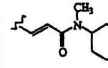
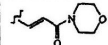
139	$-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CN$	H	( 412 )
140	$-C(=O)-NH-CH_2-C\equiv CH$	H	( 397 )
141	$-C(=O)-NH-CH_2-CH=CH_2$	H	( 399 )
142	$-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$	H	( 401 )
143	$-N(CH_2-CH(CH_3)_2)_2$	H	темпл. плавлення 238 °C
144	$-CH_2-CH(CN)_2$	H	темпл. плавлення 160 °C
106	$-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH_3)_3$	H	(E), темпл. плавлення 193 °C
145		H	(E), темпл. плавлення 229 °C
146		H	(Z), темпл. плавлення 258 °C
147	$-CH=C(CN)-CH_2-CN$	H	(Z/E = 88/12) ( 406 )
148	$-C(CH_2-CH_3)=CH-CN$	H	(E), темпл. плавлення 173 °C
149	$-C(CH_2-CH_3)=CH-CN$	H	(E), темпл. плавлення 132 °C
150	$-C(CH_2-CH_3)=CH-CN$	H	(Z), темпл. плавлення 132 °C
151	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(Z), темпл. плавлення 246 °C
152	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(E), темпл. плавлення 201 °C
153	$-CH_2-CH(CH_3)-CN$	H	темпл. плавлення 187 °C
124	$-C(Cl)=CH-CN$	H	
154	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CN$	H	(E)
112	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)_2$	H	(E), темпл. плавлення > 264 °C
155		H	(E), темпл. плавлення 156 °C
156		H	(E), темпл. плавлення 168 °C
157		H	(E), темпл. плавлення > 265 °C
158	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_3$	H	(E), темпл. плавлення > 260 °C
114	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CN$	H	(E), темпл. плавлення 168 °C
159	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$	H	(E), темпл. плавлення 249 °C
160	$-C(CH_3)=C(CH_3)-CN$	H	(E)
107	$-CH=CH-Cl$	H	(Z), темпл. плавлення 250 °C
161	$-CH=CH-Br$	H	(Z), темпл. плавлення 248 °C
111	$-CH=C(Br)_2$	H	темпл. плавлення 223 °C
122		H	(E), темпл. плавлення 120 °C
162		H	(Z), темпл. плавлення > 260 °C
163		H	темпл. плавлення 128 °C
164		H	темпл. плавлення 104 °C
125		H	
104		H	
165		H	темпл. плавлення 112 °C
166		H	темпл. плавлення 194 °C
167		H	темпл. плавлення 191 °C
126		H	темпл. плавлення > 260 °C
168	$-CH_2-CH_2-CH_3$	H	темпл. плавлення 201 °C
117	H	$-N(CH_3)_2$	темпл. плавлення 132 °C
120	$-CH=C(CN)_2$	H	
253	$-CH=CH-C(=O)NH_2$	H	(E)
254	$-CH=CH-C(=O)NH_2$	H	(E) HCl

\* (МН+) визначає масу протонованої сполуки; вона визначена за допомогою мікромас-спектрометра, обладнаного зондом для електроприсиску із квадрупольним аналізатором.

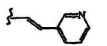
Таблиця 2



№ Спол.	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Фізичні дані, температура плавлення °C / (МН+)*
25	$-CH=CH-CN$	H	темпл. плавлення 256 °C
99	$-CH_2-CN$	H	темпл. плавлення 184 °C
100	$-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$	H	темпл. плавлення 172 °C
102	$-CH_2-CH_2-CN$	H	темпл. плавлення 234 °C
101	$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CN$	H	темпл. плавлення 196 °C
26	$-CH=CH-CN$	CH <sub>3</sub>	темпл. плавлення 195 °C
169	$-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$	H	темпл. плавлення 172 °C
170	$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CN$	H	
171		H	( 398 )
172		H	темпл. плавлення 158 °C
173	$-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	H	темпл. плавлення 196 °C
174	$-CH_2-N(CH_3)-CH=N-CN$	H	темпл. плавлення 254 °C
175	2-фураніл	H	темпл. плавлення 178 °C
118		H	164 °C
176		CH <sub>3</sub>	темпл. плавлення 188 °C
177	$-CH=CH-Br$	H	(Z), темпл. плавлення 169 °C
110	$-CH=C(P)-CN$	H	(E), темпл. плавлення 254 °C
178	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(Z)
179	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(E)
180		H	(E)
181	$-CH=CH-C(=O)-NH-$ циклопропіл	H	(E) ( 426 )
182	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	H	(E) ( 427 )
183	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_3$	H	(E) ( 458 )
184	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	H	(E) ( 442 )
185	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CN$	H	(E) ( 439 )
186		H	(E) ( 468 )
187	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	H	(E) ( 471 )
188	$-CH=CH-C(=O)-NH-(CH_2)_3-O-CH_2-CH_3$	H	(E) ( 472 )
189	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_3$	H	(E) ( 414 )
190	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-CH_3$	H	(E) ( 444 )
191	$-CH=CH-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$	H	(E) ( 428 )
192		H	(E) ( 491 )
193		H	(E) ( 444 )
194	$-CH=CH-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CN$	H	(E) ( 439 )
195		H	(E) ( 483 )
196	$-CH=CH-CH_2-N(CH_2-CH_2-O-CH_3)_2$	H	(E) ( 488 )
197		H	(E) ( 476 )
198	$-CH=CH-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$	H	(E) ( 428 )
199	$-CH=CH-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	H	(E) ( 485 )

200	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E) ( 414 )	
201	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	(E) ( 456 )	
202	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) ( 442 )	
203		H	(E) ( 438 )	
204		H	(E) ( 442 )	
205		H	(E) ( 455 )	
206	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{бензил})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) ( 533 )	
207	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) ( 457 )	
208	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{ізопропіл})_2$	H	(E) ( 456 )	
121	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)	
209		H	(E), темп. плавлення 116 °C	
210		H	(E), темп. плавлення 254 °C	
211	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), темп. плавлення 222 °C	
212	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), темп. плавлення 198 °C	
213	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)	
214	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), темп. плавлення 204 °C	
215	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), темп. плавлення 211 °C	
216		H	(E), темп. плавлення 246 °C	
217	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	(E), темп. плавлення 226 °C	



№ Спол.	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sup>1</sup>	Фізичні дані, темп. плавлення ° C
227	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-NH	темп. плавлення 186 °C
228	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-NH	темп. плавлення 138 °C
229	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-NH	темп. плавлення 190 °C
230	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), темп. плавл-ня 254 °C
231	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	темп. плавлення 150 °C
232	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), темп. плавл-ня 234 °C
105	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	темп. плавлення 140 °C
233	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	темп. плавлення 214 °C
234	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	темп. плавлення 199 °C
235	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	темп. плавлення 195 °C
236	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	темп. плавлення 161 °C
237	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-NH	(E), температур. плавлення > 234 °C
238	$-\text{CH}_2\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	темп. плавлення 184 °C
239	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	2-фураніл	-NH	(E), темп. плавл-ня 175 °C
119	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	2-фураніл	-NH	
240		CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	темп. плавлення 248 °C Z/E = 50 / 50
241	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	темп. плавлення 148 °C
242	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	H	ізопропіл	-NH	(E) 30 % - (Z) 70 %
243	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	темп. плавлення 85 °C
244	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	H	Br	-NH	(E), темп. плавл-ня 270 °C
245	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	(E), темп. плавл-ня 258 °C
246	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), темп. плавл-ня 214 °C
247	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	темп. плавлення 212 °C
248	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	(E), темп. плавл-ня 250 °C
249	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	темп. плавлення 166 °C
250	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	Br	-NH	темп. плавлення 186 °C
251	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	темп. плавлення 228 °C
252	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	Cl	-NH	темп. плавлення 168 °C
133	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	(E), темп. плавл-ня 258 °C

### Фармакологічний приклад

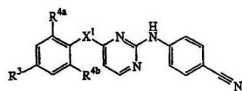
А) Моделі *in vitro* випробування здатності сполук попереджати ВІЛ-інфекцію через статевий акт або пов'язаний з ним близький контакт між партнерами

Щоб продемонструвати здатність розглянутих сполук попереджати ВІЛ-інфекцію при статевому акті та пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами, сполуки формули (I) випробовують у наступному тесті. Незрілий моноцит, отриманий від дендритних кліток (immMO-DC), являє собою гарну модель інтерстиціальних дендритних кліток, які є першими мішенями при передачі ВІЛ статевим шляхом та важливими ініціаторами імунної реакції. Такі immMO-DC використовують у моделях «*in vitro*» для випробування профілактики ВІЛ-інфекції при статевому акті та пов'язаному з ним близькому контакті між партнерами.

### Модель *in vitro* а)

Моноотропний штамп ВІЛ Ва-L попередньо витримують із сполукою формули (I) (тестова сполука). До суміші вірусу та тестової сполуки додають immMO-DC та витримують 2 години при температурі 37°C. Після інфікування клітини промивають 6 разів та витримують із аутореактивними клітинами CD4(+)Т (відношення

Таблиця 3



immMO-DC/CD4(+)T=1/10). Снову додають тестову сполуку, та залишки присутні протягом 14 днів первинного витримування, після чого клітини інтенсивно промивають та додають стимульовані PHA/IL-2 бластні клітини (вторинне тестування, тестова сполука відсутня). Надосадові рідини аналізують за допомогою ELISA при первинному та вторинному тестуванні. Для визначення антивірусної активності вимірюють концентрацію тестової сполуки, здатну придушувати 50% вірусної реплікації наприкінці первинного тестування ( $EC_{50}$ ). Крім того, клітини збирають через 3 тижні вторинного тестування та аналізують на присутність провіральної ДНК ВІЛ (PCR), щоб перевірити стерилізацію та виключити виживання вірусу.

Модель *in vitro* b) (експеримент 24-годинного інфікування)

Дендритні клітини, отримані від моноцитів (MO-DC), витримують разом з аутореактивними Т4 клітинами та інфікують штамом ВІЛ Ba-L при множинності зараження ( $MZ$ )  $10^{-3}$ . Під час зараження додають серійний розчин тестової сполуки. Через 24 години 96-ти ямкові планшети промивають 3 рази (тестову сполуку та вільний вірус вимивають) та додають середовище (без тестової сполуки). Половину середовища обновлюють двічі протягом тижня. Культуральні надосадові рідини збирають через 7 та 14 днів витримування. Через 14 днів культури промивають три рази та додають стимульовані PHA/IL-2 PBMC для вторинного тестування з метою перевірки виживання вірусу. Під час вторинного тестування половину середовища обновлюють двічі на тиждень (середовище IL-2, без тестової сполуки). Надосадові рідини збирають через 1 та 2 тижні вторинного тестування. Через 2 тижні вторинного тестування клітини також збирають для проведення PCR-аналізу. Надосадові рідини аналізують за допомогою ELISA на присутність провіральної ДНК ВІЛ під час первинного та вторинного тестування.

Через 7 днів первинного тестування жодна з 6 чашок не дала позитивний результат при проведенні ELISA у випадку сполуки 230 для концентрацій в інтервалі від 10000 до 100нм. Через 7 днів первинного тестування жодна з 6 чашок не дала позитивний результат при проведенні ELISA у випадку сполуки 255 для концентрацій в інтервалі від 10000 до 10нм.

Модель *in vitro* c) (експеримент стандартного інфікування)

Дендритні клітини, отримані від моноцитів (MO-DC), інфікують протягом 2 годин монотропним штамом ВІЛ Ba-L при множинності зараження ( $MZ$ )  $10^{-3}$ . Після зараження клітини промивають 6 разів та знову суспендують в 10% BCS при концентрації 400000кліток/мол. Аутореактивні клітини CD4(+)T очищують від фракції лімфоцитів при такому ж зціджуванні, як MO-DC, та використовують у концентрації  $2 \times 10^6$  кліток/мол (відношення MO-DC/CD4(+)T=1/5).

До спільної культури MO-DC/CD4(+)T-клітини додають серійний розчин сполуки формули (I) (тестова сполука). Кожен експеримент проводять в

96-ти ямкових планшетах, кожна лунка яких містить 50мкл MO-DC, 50мкл CD4(+)T-кліток та 100мкл тестової сполуки. Статевину культурального середовища з тестовою сполукою обновлюють двічі на тиждень протягом 14 днів. Надосадові рідини аналізують за допомогою ELISA через 14 днів витримування для визначення присутності антигенів ВІЛ. Для визначення антивірусної активності вимірюють концентрацію тестової сполуки, здатну придушувати 50% вірусної реплікації наприкінці первинних витримувань ( $EC_{50}$ ).

В) Імуносупресивна активність сполук даного винаходу, випробувана в I змішаній культурі лімфоцитів (СКЛ. MLC)

Імуносупресивну активність сполук формули (I) (обумовлену як значення  $ISC_{50}$ ) випробовують у класичній СКЛ, у якій дендритні клітини з моноцитів (MO-DC) використовують як стимулятори та алогенні CD4(+)T-клітини в якості респондерів.

Серійний розчин тестової сполуки додають до спільної культури MO-DC/CD4(+)T-клітини. Через 5 днів витримування в кожен лунку додають 20мкл [метил- $^3H$ ]-тімідину та культури збирають через 7 днів. Аналіз проводять на сцинтиляційному лічильнику Topcount. Імуносупресивну концентрацію ( $ISC_{50}$ ) визначають як концентрацію тестової сполуки, яка інгібує 50% нормальної імунної проліферації (концентрація тестової сполуки, яка інгібує 50% включення [метил- $^3H$ ]-тімідину) (стандартний аналіз СКЛ).

У випадку 24-годинного аналізу тестова сполука присутня тільки протягом перших 24 годин 5-ти денного періоду витримування. Через 24 години культури промивають (три рази) та додають культуральне середовище без сполуки. Потім експеримент проводять аналогічно стандартному аналізу СКЛ, описаному вище.

У таблицях 4 та 5 наведені результати, отримані при проведенні описаних вище випробувань. З отриманих результатів можна зробити висновок, що випробувані сполуки ефективно блокують ВІЛ-інфекцію в спільній культурі MO-DC/CD4(+)T-клітини. Імуносупресія виявлена тільки у випадку набагато більше високих концентрацій. Таким чином, сполуки даного винаходу можна вважати новими бактерицидними засобами.

Таблиця 4

№ сполуки	$EC_{50}$ (нМ), (in vitro модель c))	$ISC_{50}$ (нМ), (Тест В, стандартний аналіз)
248		
24		
151	2	385
231	3	18,690
1	0,42	1,216
230	0,24	43,208
162	5,5	1,141
250	3	4,500
242	3	
255	0,05	20,240

Таблиця 5

№ сполуки	EC <sub>50</sub> (нМ), (in vitro модель b))	ISC <sub>50</sub> (нМ), (Тест В, стандартний аналіз)
1	1	22.221
230	8	>100.000
255	2	24.635