



УКРАЇНА

(19) UA (11) 70966 (13) C2

(51) 7 C07D239/48,239/46,239/50,

401/12,A61K31/505

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРИМІДИНИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ РЕПЛІКАЦІЮ ВІЛ

1

2

(21) 2001042857

(22) 24.09.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/EP99/07417, 24.09.1999

(31) 60/107,792

(32) 10.11.1998

(33) US

(31) 60/143,962

(32) 15.07.1999

(33) US

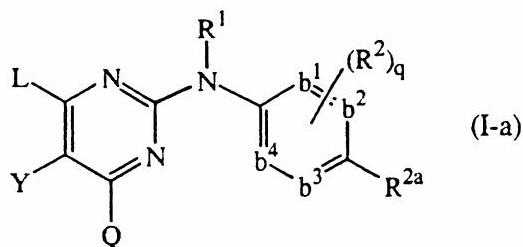
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Де Корте Барт, BE, Де Джонге Марк, NL, Херес Жан, NL, Хо Чи Янг, US, Янссен Поль Адриан, BE, Каваш Роберт В., US, Коиманс Люс'єн Марія, NL, Кукла Майкл Джозеф, US, Людовічі Дональд Вілліам, US, Ван Акен Коен, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 98 41512 A 24.09.1998

(57) 1. Похідне піримідину формули



його N-оксид, фармацевтично прийнятна сіль приєднання, четвертинний амін або стереохімічно ізомерна форма, де $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ являє собою бівалентний радикал формули

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

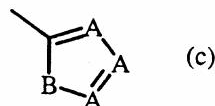
$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

q дорівнює 0, 1, 2; або, де можливо, q дорівнює 3 або 4;

R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, C_{1-6} алкілкарбонілокси;

C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом;

R^{2a} являє собою ціано, амінокарбоніл, моно- або ді(метил)амінокарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано, амінокарбонілом або моно- чи ді(метил)амінокарбонілом, C_{2-6} алкеніл, заміщений ціано, або C_{2-6} алкініл, заміщений ціано; кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилітій, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна A є, незалежно, N, CH або CR^6 ; B являє собою NH, O, S або NR^6 ; p дорівнює 1 або 2; та

R^6 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил;

L являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{1-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, де кожна зазначена аліфатична група може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибирають незалежно із

C_{3-7} циклоалкілу;

індолілу або ізоіндолілу, кожен із яких є заміщеним, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, котрі вибирають незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилітій та C_{1-6} алкілкарбонілу; фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або придазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибирають незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; або

L являє собою $-X-R^3$, де

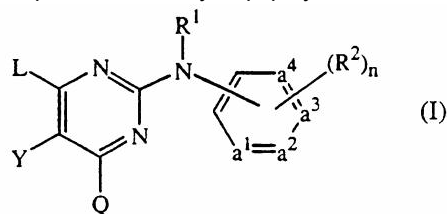
(13) C2

(11) 70966

(19) UA

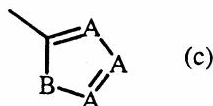
R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибираються незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; та
 X являє собою $-NR^1$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-CHOH$ -, $-S$ -, $=S(=O)$ - або $-S(=O)_2$;
 Q являє собою водень, C_{1-6} алкіл, гало, полігало
 C_{1-6} алкіл або $-NR^4R^5$; та
 R^4 та R^5 вибирають незалежно із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із зазначених вище C_{1-12} алкільних груп може, при потребі та окремо, бути заміщеною одним або двома замісниками, що вибирають незалежно із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідроксі C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометиллокси, полігалометилтію, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, арилу та Het; або
 R^4 та R^5 , сумісно, можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азидо або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден;
 Y являє собою гідрокси, гало, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або $-C(=O)R^6$, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометиллокси, полігалометилтію, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або арил;
Het являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, що вибирають незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу та полігало C_{1-6} алкілокси;
Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирають із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирають із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси.
2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом.
3. Сполука за пп.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що L являє собою $-XR^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом.
4. Сполука за будь-яким із пп.1-3, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою ціано, $-C(=O)NH_2$ або галоген.

5. Сполука за будь-яким із пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою водень або NR^4R^5 .
6. Сполука за будь-яким із пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що являє собою 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
4-[[5-бромо-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;
4-[[4-аміно-5-хлоро-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил або
4-[[4-аміно-5-бромо-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил; їх N-оксид, фармацевтично прийнятну сіль приєднання, четвертинний амін та стереохімічно ізомерну форму.
7. Сполука за будь-яким із пп.1-6, для використання як лікарського засобу.
8. Сполука за будь-яким з пп.1-6, де R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, для виробництва ліків, призначених для лікування суб'єктів, що страждають на ВІЛ-інфекції.
9. Сполука за будь-яким із пп.1-6, для виробництва ліків, призначених для лікування суб'єктів, що страждають на ВІЛ-інфекції.
10. Використання сполуки формули



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну або стереохімічно ізомерної форми, де
 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - 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);
п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і у випадку, коли $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ є (a-1), n може також дорівнювати 5;
 R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, C_{1-6} алкілкарбонілокси; C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом; та
кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену

або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна А є, незалежно, N, CH або CR^6 ; В являє собою NH, O, S або NR^6 ; р дорівнює 1 або 2; та R^6 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил; L являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, де кожна зазначена аліфатична група може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибирають незалежно із C_{3-7} циклоалкілу; індолілу або ізоіндолілу, кожен із яких є заміщеним, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, котрі вибирають незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу; фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибирають незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; або L являє собою $-X-R^3$, де R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибирають незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; та X являє собою $-NR^1$, $-NH-NH$, $-N=N$, $-O$, $-C(=O)$, $-CHON$, $-S$, $=S(=O)$ або $-S(=O)_2$; Q являє собою водень, C_{1-6} алкіл, гало, полігало C_{1-6} алкіл або $-NR^4R^5$, та R^4 та R^5 вибираються незалежно із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із зазначених вище C_{1-12} алкільних груп може, при потребі та окремо, бути заміщеною одним або двома замісниками, що

вибирають незалежно із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідроксі C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, арилу та Het; або

R^4 та R^5 , сумісно, можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азида або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден;

Y являє собою гідрокси, гало, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або $-C(=O)R^6$, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або арил;

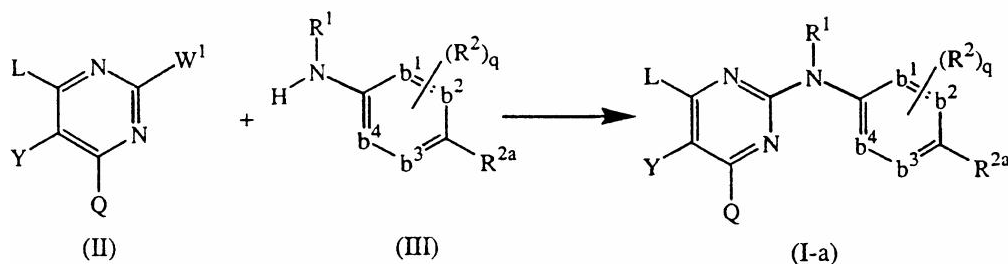
арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, що вибирають незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу та полігало C_{1-6} алкілокси;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирають із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирають із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси;

для виробництва ліків, призначених для лікування суб'єктів, що страждають на ВІЛ-інфекції.

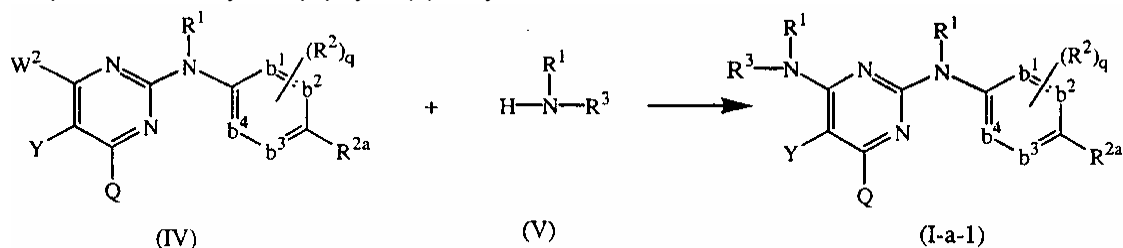
11. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та активний інгредієнт, яка **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп.1-6.

12. Спосіб одержання сполуки за п.1, у якому а) проводять реакцію проміжної сполуки формули (II) з амінопохідною формули (III) за умов відсутності розчинника або у інертному щодо реакції розчиннику, в інертній атмосфері, де W^1 є прийнятною відщеплюваною групою, i L, Q, R^1 , R^2 , R^{2a} , q та



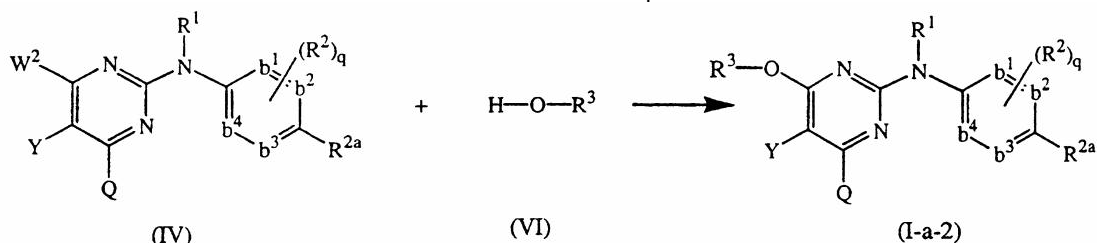
$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ відповідають визначенням у п.1;

б) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V) за умов



де W^2 є прийнятною відщеплюваною групою, і Y, Q, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , q та $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ відповідають визначенням у п.1;

в) проводять реакцію проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (VI) у відповідному розчиннику в інертній атмосфері у присутності прийнятної основи



де W^2 є прийнятною відщеплюваною групою, і Y, Q, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , q та $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ відповідають визначенням у п.1;

або, при потребі, перетворюють сполуки формули (I-a) у кислі солі приєднання шляхом обробки кислотою, або, навпаки, перетворюють кислі солі приєднання у вільні основи шляхом обробки лугом; та, при потребі, одержують їх стереохімічно ізомерні форми.

13. Комбінація ефективної кількості сполуки за пп.1 або 8 та ефективної кількості іншої антиретровірусної сполуки.

14. Комбінація за п.13, для використання як лікарського засобу.

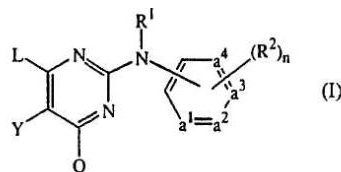
15. Продукт, що містить (а) сполуку згідно з п.1 або 8 та (б) іншу антиретровірусну сполуку як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання в анти-ВІЛ терапії.

16. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та активні інгредієнти, яка **відрізняється** тим, що як активні інгредієнти містить (а) ефективну кількість сполуки згідно з п. 1 або 8 та (б) ефективну кількість іншої антиретровірусної сполуки.

Даний винахід стосується застосування похідних піримідину, що мають властивості інгібувати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Він також стосується нової групи похідних піримідину, їх використання як ліків, способів їх одержання та фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки.

У EP-0834507 розкрито заміщені діаміно 1,3,5-триазинові похідні, що мають властивості інгібувати реплікацію ВІЛ. Сполуки даного винаходу відрізняються від відомих 1,3,5-триазинів структурою та своїми поліпшеними властивостями щодо інгібування реплікації ВІЛ.

Даний винахід стосується використання сполук формули (I)



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де

$-a^1=a^2-a^3=a^4=$ являє собою бівалентний радикал формули

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2);

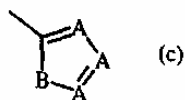
$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-3);

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-4);

$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і у випадку, коли $-a^1=a^2-a^3=a^4=$ (a-1), n може також дорівнювати 5;

R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, C_{1-6} алкілкарбонілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом; та кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна А є, незалежно, N, CH або CR^6 ;

В являє собою NH, O, S або NR^6 ;

р дорівнює 1 або 2; та

R^6 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил;

L являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, де кожна зазначена аліфатична група може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибираються незалежно із

- C_{3-7} циклоалкілу,

- індолілу або ізіндолілу, кожен із яких є заміщеним, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, котрі вибираються незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибираються незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; або

L являє собою $-X-R^3$, де

R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибираються незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; та

X являє собою $-NR^1$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $=S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

Q являє собою водень, C_{1-6} алкіл, гало, полігало C_{1-6} алкіл або $-NR^4R^5$, та

R^4 та R^5 вибираються незалежно із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із зазначених вище C_{1-12} алкільних груп може, при потребі та окремо, бути заміщеною одним або двома замісниками, що вибираються незалежно із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, -

$C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(O)R^6$, $-C(-NH)R^6$, арилу та Het; або

R^4 та R^5 , сумісно, можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азида або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно C_{1-4} алкіліден;

Y являє собою гідрокси, гало, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або $-C(=O)R^6$, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або арил;

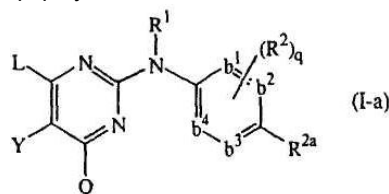
арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, що вибираються незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу та полігало C_{1-6} алкілокси;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирається із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; і зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирається із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси;

для виробництва ліків, призначених для лікування суб'єктів, що потерпають від ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)-інфекції.

Даний винахід стосується також способу лікування теплокровних тварин, що потерпають від ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)-інфекції. Зазначений спосіб включає призначення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної солі приєднання або стереохімічно ізомерної форми у суміші з фармацевтичним носієм.

Даний винахід також стосується нових сполук формули



їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ являє собою бівалентний радикал формули

$-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH-$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N-$ (b-5);

$-CH=N-C(R^{2a})=N-CH-$ (b-6);

$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

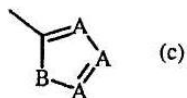
q дорівнює 0, 1, 2; або, де можливо, q дорів-

нює 3 або 4;

R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, C_{1-6} алкілкарбонілокси; C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом;

R^{2a} являє собою ціано, амінокарбоніл, моно- або ді(метил)амінокарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано, амінокарбонілом або моно- чи ді(метил)амінокарбонілом, C_{2-6} алкеніл, заміщений ціано, або C_{2-6} алкініл, заміщений ціано;

кожна R^2 являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену або ціано, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна А є, незалежно, N, CH або CR^6 ,
В являє собою NH, O, S або NR^6 ,
р дорівнює 1 або 2; та

R^6 являє собою метил, аміно, моно- або диметиламіно чи полігалометил;

Л являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{1-10} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, де кожна зазначена аліфатична група може бути заміщена одним або двома замісниками, що вибираються незалежно із

- C_{3-7} циклоалкілу,

- індолілу або ізоіндолілу, кожен із яких є заміщеним, при потребі, одним, двома, трьома або чотирма замісниками, котрі вибираються незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, ціано, амінокарбонілу, нітро, аміно, полігалометилу, полігалометилокси та C_{1-6} алкілкарбонілу,

- фенілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибираються незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; або

Л являє собою $-X-R^3$, де

R^3 являє собою феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, де кожне із зазначених ароматичних кілець може бути заміщене, при потребі, одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, котрі вибираються незалежно із замісників, що визначені як R^2 ; та

Х являє собою $-NR^1$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $=S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

Q являє собою водень, C_{1-6} алкіл, гало, полігало- C_{1-6} алкіл або $-NR^4R^5$; та

R^4 та R^5 вибираються незалежно із водню, гідрокси, C_{1-12} алкілу, C_{1-12} алкілокси, C_{1-12} алкілкарбонілу, C_{1-12} алкілоксикарбонілу, арилу, аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)аміно, моно- або ді(C_{1-12} алкіл)амінокарбонілу, де кожна із зазначених вище

C_{1-12} алкільних груп може, при потребі та окремо, бути заміщеною одним або двома замісниками, що вибираються незалежно із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, арилу та Het; або

R^4 та R^5 , сумісно, можуть утворювати піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, азида або моно- чи ді(C_{1-12} алкіл)аміно- C_{1-4} алкіліден;

Y являє собою гідрокси, гало, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більше атомами галогену, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або $-C(=O)R^6$, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або арил;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, що вибираються незалежно із гало, C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало- C_{1-6} алкілу та полігало- C_{1-6} алкілокси;

Het являє собою аліфатичний або ароматичний гетероциклічний радикал; зазначений аліфатичний гетероциклічний радикал вибирається із піролідинілу, піперидинілу, гомопіперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідротієнілу, де кожен із зазначених аліфатичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, оксогрупою; та зазначений ароматичний гетероциклічний радикал вибирається із піролілу, фуранілу, тієнілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, де кожен із зазначених ароматичних гетероциклічних радикалів може бути заміщений, при потребі, гідрокси.

Як застосовується у даному тексті, C_{1-6} алкіл, як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 6 вуглецевих атомів, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, пентил, гексил, 2-метилпропіл, 2-метилбутил і таке подібне;

C_{1-10} алкіл, як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 10 вуглецевих атомів, такі як групи, визначені для C_{1-6} алкілу, та гептил, октил, ноніл, децил і таке подібне; C_{1-12} алкіл, як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 12 вуглецевих атомів, такі як групи, визначені для C_{1-10} алкілу, та ундецил, додецил і таке подібне; C_{1-4} алкіліден визначає насичені бівалентні вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як метилен, 1,2-етандііл або 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл або 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл або 1,4-бутиліден і таке подібне; C_{3-7} циклоалкіл є спорідненим до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; C_{2-6} алкеніл визначає вуглеводневі радикали

з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів, котрі містять такий подвійний зв'язок як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл і таке подібне; C_{2-10} алкеніл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 10 вуглецевих атомів, котрі містять такий подвійний зв'язок як групи, визначені для C_{2-6} алкенілу, та гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл і таке подібне; C_{2-6} алкініл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів, котрі містять такий потрійний зв'язок як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і таке подібне; C_{2-10} алкініл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 10 вуглецевих атомів, котрі містять такий потрійний зв'язок як групи, визначені для C_{2-6} алкінілу, та гептиніл, октиніл, нонініл, дециніл і таке подібне.

Як застосовувалось у даному тексті раніше, позначення (=O) відповідає карбонільній складовій у випадку приєднання до вуглецевого атому, сульфоксидній групі у випадку одноразового приєднання до атому сірки та сульфонілгрупі у випадку двохразового приєднання до атому сірки.

Термін гало є спорідненим до фтору, хлору, бромю та йодо. Як застосовувалось у попередньому тексті та буде застосовано у наступному, полігалометил, як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений метил, зокрема, як метил з одним або більшою кількістю атомів фтору, наприклад, дифторометил або трифторометил; полігалос₁₋₆алкіл, як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, групи, що визначаються як галометил, 1,1-дифторо-етил і таке подібне. У випадку, коли до алкільної групи приєднано більше одного атому галогену, у межах наведеного визначення полігалометилу або полігалос₁₋₆алкілу вони можуть бути однаковими або різними.

Під терміном Het мається на думці, що він включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, що згадуються у визначенні Het, наприклад, піроліл включає також 2H-піроліл.

Het радикал може бути приєднаний до залишку молекули формули (I) або (I-a) через будь-який відповідний кільцевий вуглець або гетероатом. Так, наприклад, коли даний гетероцикл являє собою піридиніл, він може бути 2-піридинілом, 3-піридинілом або 4-піридинілом.

Коли будь-яка змінна (наприклад, арил, R^2 , R^6 і т.д.) зустрічається у будь-якій складовій більше одного разу, кожне визначення є незалежним.

Лінії, проведені у кільцеві системи від замісників, вказують, що даний зв'язок може бути приєднанням до будь-якого прийнятного кільцевого атома.

Слід зазначити, що деякі сполуки формули (I) або (I-a) та їх N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми можуть містити один або більше хіральних центрів та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Використаний у даному тексті вираз "стереохімічно ізомерні форми" визначає всі можливі стереоізомерні форми, котрі можуть мати сполуки

формули (I) або (I-a) та їх N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічні позначення даних сполук відповідають суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури, так само як і кожну індивідуальну ізомерну форму формули (I) або (I-a) та їх N-оксидів, солей, сольватів або четвертинних амінів у суттєво вільному вигляді, тобто коли ступінь асоціації з іншими ізомерами складає менше 10%, краще, менше 5%, зокрема, менше 2%, та найкраще, менше 1%. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати як цис-, так і транskonфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E або Z-конфігурацію при зазначеному подвійному зв'язку. Як мається на думці, стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) або (I-a) охоплюються даним винаходом.

Для терапевтичного використання солі сполук формули (I) або (I-a) є такими, де протіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, у виготовленні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними, включені в обсяг даного винаходу.

Як мається на думці, фармацевтично прийнятні кислоти та основні солі приєднання включають терапевтично активні нетоксичні кислотні та основні форми солей приєднання, котрі можуть утворити сполуки формули (I) або (I-a). Фармацевтично прийнятні кислоти солі приєднання можуть звичайно одержуватись шляхом обробки даної основної форми відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна і подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, оксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандикислота), малінова, бурштинова (тобто бутандикислота) малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, цикламінова, саліцилова, р-аміносаліцилова, памова і подібні кислоти.

І навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені у форму вільної основи обробкою відповідною основою.

Сполуки формули (I) або (I-a), що містять кислотний протон, можуть бути також перетворені в їх нетоксичні металічні або амінні солі приєднання шляхом обробки відповідними органічними або неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, літію, натрію, калію, магнію, кальцію і подібні, солі з органічними основами, наприклад, бензатином, N-метил-D-глюкаміном, пірабамінові солі та солі з амінокислотами, такими, наприклад, як аргінін, лізин і подібними.

Виразільність приєднання, що використовується у даному тексті, включає також сольвати, котрі здатні утворювати сполуки формули (I) або (I-a) та їх солі. Таким сольватами є, наприклад, гідрати, алкоголяти і подібне.

Деякі сполуки формули (I) або (I-a) можуть також існувати у таутомерній формі. Мається на думці, що такі форми, хоча вони й не зазначені в явному вигляді у вищеведених формулах, також включені в обсяг даного винаходу.

Під виразами "сполуки формули (I)" або "сполуки формули (I-a)" у даному тексті мається на думці, що вони включають також N-оксиди, фармацевтично прийнятні кислоти солі приєднання, четвертинні аміни та всі стереоізомерні форми.

Спеціальна група сполук містить такі сполуки формули (I), де R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом.

Інша спеціальна група сполук містить такі сполуки формули (I), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

i) $-a^1=a^2=a^3=a^4$ - являє собою радикал формули (a-1);

ii) R^1 являє собою водень;

iii) n дорівнює 1;

iv) R^2 являє собою ціано, краще, у парі, положенні по відношенню до $-NR^1$ - групи;

v) Y являє собою ціано, $-C(=O)NH_2$ або галоген, краще, галоген;

vi) Q являє собою водень або $-NR^4R^5$, де R^4 та R^5 є, краще, воднем;

vii) L являє собою $-X-R^3$, де X є, краще, NR^1 , O або S, найкраще, коли X є NH, і R^3 є заміщеним фенілом, де кращими замісниками є C_{1-6} аліл, галоген та ціано.

Ще одна спеціальна група сполук містить такі сполуки формули (I-a), де R^1 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} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом.

Інша спеціальна група сполук містить також такі сполуки формули (I-a), де застосовується одне або більше з наступних обмежень:

i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4$ являє собою радикал формули (b-1);

ii) q дорівнює 0;

iii) R^{2a} являє собою ціано або $-C(=O)NH_2$, краще, коли R^{2a} є ціано;

iv) Y являє собою ціано, $-C(=O)NH_2$ або галоген, краще, галоген;

v) Q являє собою водень або $-NR^4R^5$, де R^4 та R^5 є, краще, воднем;

vi) L являє собою $-X-R^3$, де X є, краще, NR^1 , O або S, найкраще, коли X є NH, і R^3 є заміщеним фенілом, де кращими замісниками є C_{1-6} алкіл, га-

логен та ціано.

Викликає інтерес група тих сполук формули (I) або (I-a), де L являє собою $-X-R^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом, кожен замісник вибирається незалежно із хлоро, бромо, фторо, ціано або Смалкілу.

Також інтересними є ті сполуки формули (I) або (I-a), де Y являє собою хлоро або бромо, і Q являє собою водень чи аміно.

Особливими сполуками є ті сполуки формули (I) або (I-a), де складова у 2 положенні піримідинового кільця являє собою 4-ціано-анілінову групу.

Сполуки, яким віддається перевага, є тими сполуками формули (I) або (I-a), де складова у положенні 2 піримідинового кільця являє собою 4-ціано-анілінову групу, L являє собою $-X-R^3$, де R^3 є 2,4,6-тризаміщеним фенілом, Y являє собою галоген і Q являє собою водень або NH_2 .

Найбільша перевага віддається сполукам:

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-

триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[(4-ціано-2,6-диметилфеніл)аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[5-бромо-6-[(4-ціано-2,6-

диметилфеніл)аміно]-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрил;

4-[[4-аміно-5-хлоро-6-(4-ціано-2,6-

диметилфенілокси)-2-

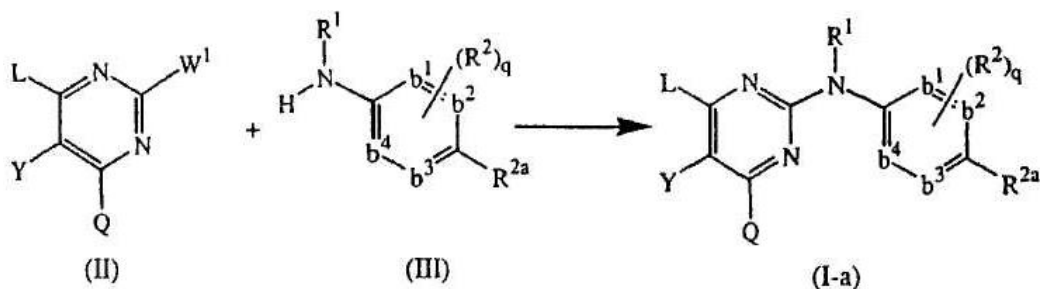
піримідиніл]аміно]бензонітрил; та

4-[[4-аміно-5-бромо-6-(4-ціано-2,6-

диметилфенілокси)-2-

піримідиніл]аміно]бензонітрил; їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічні ізомерні форми.

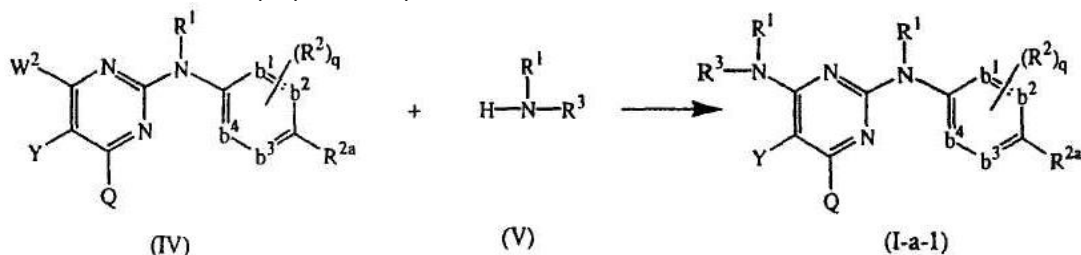
Загалом, сполуки формули (I-a) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II), де W^1 є прийнятною відщеплюваною групою, такою, наприклад, як галоген, гідрокси, трифлат, тозилат, тіометил, метилсульфоніл, трифторометилсульфоніл і подібною, з аміноподібною формули (III), при потребі, за умов відсутності розчинника або у інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, етанол, 1-метил-2-піролідіон, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, тетралін, сульфолан, ацетонітрил і подібному, у інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містить кисню, і при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлороводнева кислота у діетиловому ефірі або подібної. Дана реакція може здійснюватись у температурних межах від 50 до 250°C.



У цьому і наступних способах одержання реакційні продукти можуть бути виділені з даного реакційного середовища, і, при потребі, піддані додатковому очищенню згідно з методиками, що загалом відомі у даній галузі, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання та хроматографія.

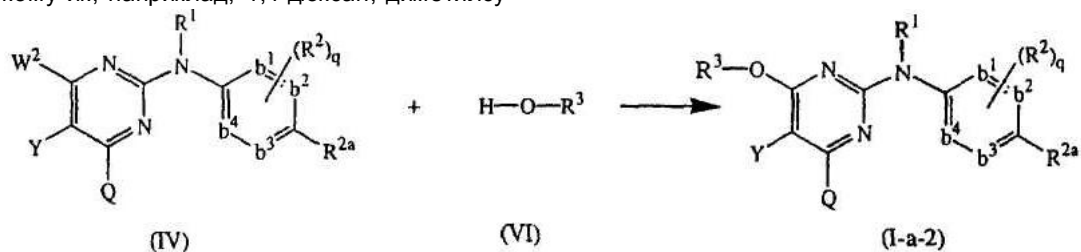
Сполуки формули (I-a), де L являє собою радикал формули $-NR^1-R^3$, зазначені сполуки подані формулою (I-a-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV), де W^2 є прийнятною відщеплюваною групою, такою, наприклад, як галоген або трифлат, з проміжною

сполукою формули (V), за умов відсутності розчинника або у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, 1-метил-2-піролідинон, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, тетралін, сульфолан, ацетонітрил і подібному, у інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містить кисню, і при потребі, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлороводнева кислота у діетиловому ефірі. Дана реакція може здійснюватись у температурних межах від 50 до 250°C.



Сполуки формули (I-a), де L являє собою радикал формули $-O-R^3$, зазначені сполуки подані формулою (I-a-2), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV), де W^2 є прийнятною відщеплюваною групою, такою, наприклад, як галоген або трифлат, з проміжною сполукою формули (VI), у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, диметилсу-

льфоксид, тетралін, сульфолан і подібному, у інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містить кисню, і у присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, гідрид калію, гідроксид натрію або подібної. Дана реакція може здійснюватись у температурних межах від 50 до 250°C.



Сполуки формули (I-a) можуть бути також одержані шляхом перетворення сполук формули (I-a) одна в іншу згідно з відомими у даній галузі реакціями перегрупування.

Сполуки формули (I-a) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми у відповідності з відомими у даній галузі процедурами перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення може, загалом, здійснюватись шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I-a) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати над-

кислоти, такі як, наприклад, надбензойна кислота або галоїдозаміщена надбензойна кислота, наприклад, 3-хлорнадбензойна кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, t-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і подібні, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорометан та суміші таких розчинників.

Наприклад, сполуки формули (I-a), де Q являє собою галоген, можуть бути перетворені у відповідні сполуки, де Q являє собою $-NR^4H$, з використанням NH_2R^4 як реагенту у реакційно інертному розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан і

подібному, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін або подібної. У випадку, коли R⁴ містить гідрокси-складову, здійснити вищезначену реакцію у зручний спосіб можна за допомогою захищеної форми NH₂R⁴, де дана гідрокси-складова має придатну захисну групу Р, що є, наприклад, триалкілсилільною групою, з наступним вилученням даної захисної групи згідно з відомими у даній галузі способами.

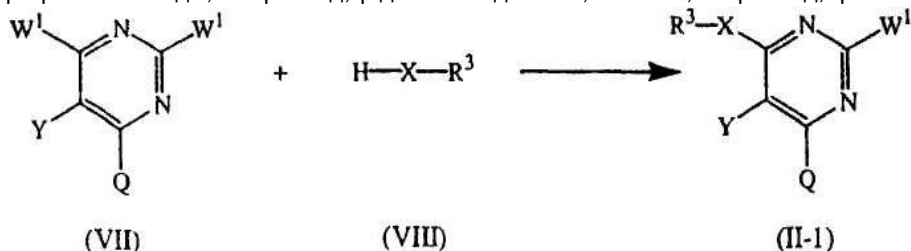
Деякі сполуки формули (I-a) та деякі проміжні продукти даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних продуктів можуть бути отримані за допомогою застосування відомих у даній галузі способів. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточним розподілом, рідинною хроматографією і подібними методами. Енантіомери можуть бути одержані із рацемічних сумішей шляхом, по-перше, перетворення зазначених рацемічних сумішей за допомогою придатних агентів розщеплення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичного розділення зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічних методів, наприклад, рідин-

ної хроматографії і подібних методів; і нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних продуктів та вихідних матеріалів за умови, що реакції, котрі відбуваються, здійснюються у стереоспецифічний спосіб.

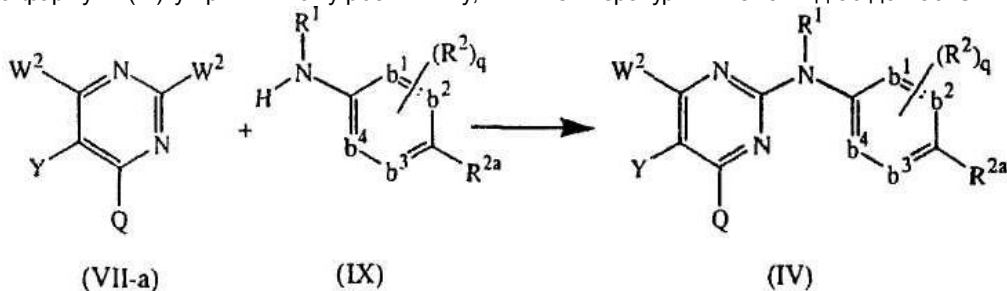
Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I-a) та проміжних продуктів включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі з проміжних сполук та вихідних матеріалів є відомими сполуками, і вони є у продажу, або можуть бути одержані з використанням відомих у даній галузі способів.

Проміжні сполуки формули (II), де L являє собою -X-R³, зазначені проміжні сполуки подані формулою (II-1), можуть бути одержані шляхом реакції піримідинові похідної формули (VII), де кожна W¹ відповідає поданому вище визначенню, з HXR³ (VII) у інертному щодо реакції розчиннику, такому як, наприклад, 1,4-діоксан, 2-пропанол або подібному, та у присутності такої основи як, наприклад, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін або подібної. Можуть утворюватись різні регіоспецифічні ізомери, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням відповідних методів розділення, таких як, наприклад, хроматографія.



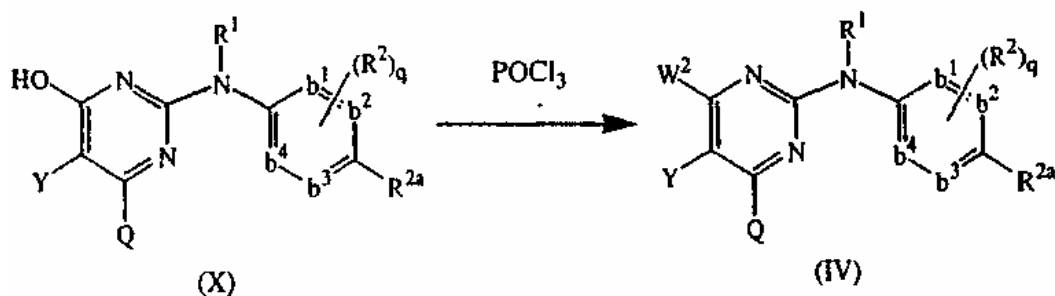
Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII-a), де W² є придатною відщеплюваною групою, такою як, наприклад, галоген, з проміжною сполукою формули (IX) у прийнятному розчиннику,



Як альтернатива, проміжні сполуки формули (IV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (X) з оксихлоридом фосфору, трифліновим ангідридом або його функціо-

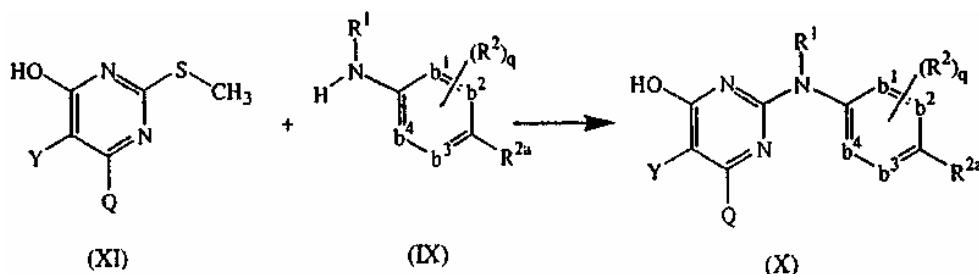
такому як, наприклад, 1-метил-2-піролідинон, 1,4-діоксан або подібному, у присутності кислоти, такої як, наприклад, 1N хлороводнева кислота у діетиловому ефірі. Дана реакція може проводитись у температурних межах від 50 до 250°C.

нальною похідною в інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містять кисню. Дана реакція може проводитись у температурних межах від 20 до 150°C.



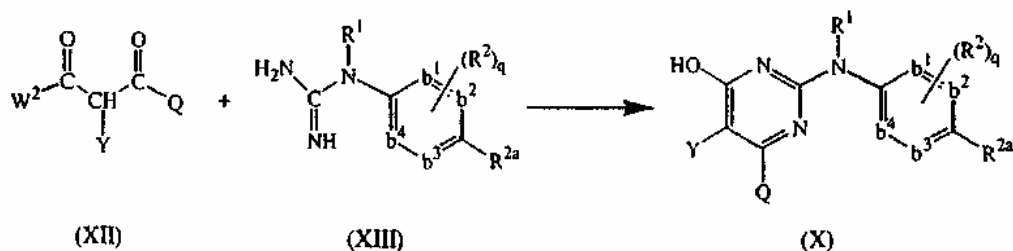
Проміжні сполуки формули (X) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI) або її функціональної похідної з проміжною сполукою формули (IX). Дана реакція може проводитись за умов відсутності розчинника або у такому відповідному розчиннику як, наприклад, диглім, тетралін або подібному в інерт-

ній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містять кисню, та, при потребі, у присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, гідрид калію або подібної. Дана реакція може проводитись у температурних межах від 100 до 250°C.



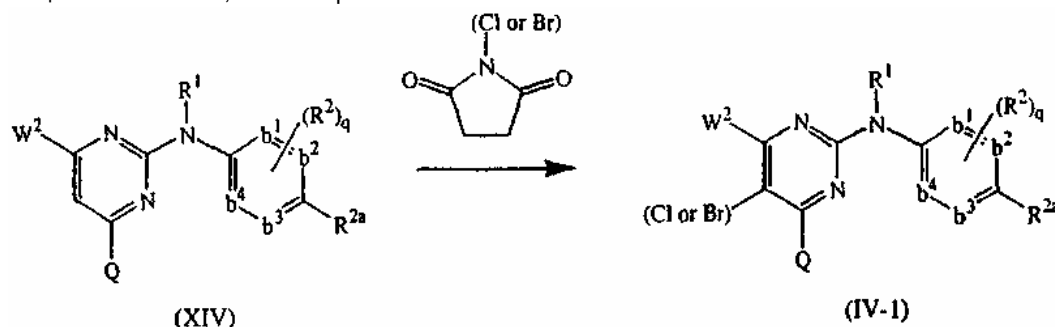
Проміжні сполуки формули (X) можуть бути також одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XII), де W² є придатною відщеплюваною групою, а Y та Q відповідають визначенням для сполуки формули (I-a), з проміжною сполукою формули (XIII) у відповідному розчин-

нику, такому як, наприклад, етанол або подібному та у присутності основи, такої як, наприклад, етилат натрію або подібної, в інертній атмосфері, такий як, наприклад, аргон або азот, що не містять кисню. Дана реакція може проводитись у температурних межах від 20 до 125°C.



Зручний спосіб одержання проміжної сполуки (IV), де Y є атомом брому або хлору, зазначені проміжні продукти подані формулою (IV-1), включає введення атому бром або хлору у проміжну сполуку формули (XIV), де W² відповідає наведеному вище визначенню, з використанням N-

бромосукциніміду або N-хлоросукциніміду у такому інертному розчиннику як, наприклад, хлороформ, тетраглім, вуглець або подібному. Дана реакція може здійснюватись у температурних межах від 20 до 125°C.



Подібно до перетворення сполук формули (I-a), де Q являє собою галоген, у сполуки формули (I-a), де Q являє собою $-NHR^4$, можна також перетворити й проміжні сполуки формул (II), (IV) та (VI).

Сполуки формули (I-a), одержані за допомогою описаних вище способів, можуть бути синтезовані як суміш стереоізомерних форм, зокрема, у формі рацемічних сумішей енантіомерів, котрі можуть бути відокремлені один від одного з використанням відомих у даній галузі способів розщеплення. Рацемічні сполуки формули (I-a) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою. Потім зазначені діастереомерні сольові форми розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, і зазначені енантіомери виділяють з них лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I-a) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція є стереоспецифічною. Якщо потрібен специфічний стереоізомер, то краще, коли зазначену сполуку синтезують за допомогою стереоспецифічних методів приготування. У цих методах використовують, переважно, енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Як зрозуміло для фахівців у даній галузі, у процесах, що описані вище, може виникнути потреба блокування функціональних груп проміжних сполук за допомогою захисних груп.

Функціональні групи, які бажано захистити, включають гідрокси, аміно та карбонову кислоту. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіфенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Придатні захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають C_{1-6} алкіловий або бензиловий складні ефіри.

Протектування та денротектування функціональних груп може проводитись до або після реакційної стадії.

Застосування захисних груп детально викладено у роботах "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. by J W F McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T W Green & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Сполуки формули (I) та (I-a) виявляють антиретровірусні властивості, зокрема, проти вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ), що є етіологічним агентом синдрому набутого імунodefіциту (СНІД) у людей. ВІЛ-вірус переважно інфікує Т-4 клітини людини та руйнує їх або змінює їх нормальну функцію, зокрема, координацію імунної системи. В результаті, інфікований пацієнт має постійне зниження кількості Т-4 клітин, які все у більшій мірі виявляють аномальне функціонування. Таким чи-

ном, імунологічна захисна система нездатна протистояти інфекціям та пухлинам, і ВІЛ-інфікований суб'єкт звичайно вмирає від умовно-патогенних інфекцій, таких як пневмонія, або від раку. Інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, включають тромбоцитопенію, саркому Капоші та інфекцію центральної нервової системи, що характеризується прогресуючою демієлінізацією, котра призводить до деменції та таких симптомів як прогресуюча дизартрія, атаксія та дезорієнтування. Крім того, ВІЛ-інфекція асоціюється також з периферичною невропатією, прогресуючою поширеною лімфаденопатією та комплексом, пов'язаним зі СНІД.

Сполуки даного винаходу виявляють також активність проти ВІЛ-1 штамів, що набули резистентності до відомих у даній галузі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Вони також мають низьку зв'язувальну спорідненість або її відсутність щодо α -1 кислотного глікопротеїду людини.

Завдяки своїм антиретровірусним властивостям, зокрема анти-ВІЛ властивостям, особливо своїй анти-ВІЛ-1-активності, сполуки формули (I) або (I-a), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми придатні для лікування суб'єктів, інфікованих ВІЛ, та для профілактики даних інфекцій. Загалом, сполуки даного винаходу можуть бути корисними у лікуванні теплокровних тварин, що інфіковані вірусами, існування яких опосередковане або залежить від ферментної зворотної транскриптази. Захворювання, яким можна запобігти або які можна лікувати за допомогою сполук даного винаходу, особливо стани, що пов'язані з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, включають СНІД, комплекс, пов'язаний зі СНІД, прогресуючу поширену лімфаденопатію, так само як і хронічні захворювання центральної нервової системи, зумовлені ретровірусами, такі як, наприклад, опосередкована ВІЛ деменція та розсіяний склероз.

Таким чином, сполуки даного винаходу або будь-якого його варіанту можуть використовуватись як ліки для лікування вищезазначених станів. Таке використання даних сполук як ліків або способу лікування включає систематичне призначення ВІЛ-інфікованим суб'єктам ефективної кількості ліків для протистояння захворюванням, що пов'язані з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, особливо ВІЛ-1.

Сполуки даного винаходу або будь-якого його варіанту можуть бути скомпоновані у різноманітні фармацевтичні форми терапевтичного призначення. Придатними композиціями можуть слугувати всі композиції, що звичайно використовуються для систематично призначаємих ліків. Для приготування фармацевтичних композицій даного винаходу ефективну кількість даної сполуки, як активний інгредієнт, при потребі у формі солі приєднання, комбінують у суміш з фармацевтично прийнятним носієм, де зазначений носій може мати широкий різновид форм, у залежності від форми препарату, що потрібна для застосування. Ці фармацевтичні композиції бажано мати у вигляді

уніфікованих доз, що придатні, зокрема, для орального, ректального, підшкірного призначення або для введення шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій у формі оральних доз може застосовуватись будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти і подібне, у випадку таких рідких оральних препаратів як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, мастила, зв'язуючі речовини, дезінтегратори і таке подібне у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули є найбільш придатними формами уніфікованих доз орального застосування, де використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій даний носій звичайно включає стерильну воду, принаймні у значній своїй частині, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Розчини для ін'єкцій можуть бути виготовлені, наприклад, у такий спосіб, що вони містять фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть готуватись також з використанням відповідних рідких носіїв, суспендуючих агентів і подібного. Сюди включені також препарати у вигляді твердих форм, котрі, як мається на думці, безпосередньо перед уживанням переводять у рідкі препарати. У композиціях, котрі призначені для підшкірного введення, даний носій, при потребі, включає агент, що поліпшує проникнення препарату, та/або прийнятний змочувальний агент, поєднані, при потребі, з прийнятними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, які не завдають значної шкоди шкірі. Такі добавки можуть полегшити введення препарату та/або бути корисними для приготування потрібних композицій. Дані композиції можуть уводитись різними способами, наприклад, як трансдермальні блешки, у вигляді плями, як мазь.

З метою поліпшення розчинності сполук формули (I-a) у дані композиції можуть бути включені придатні інгредієнти, наприклад, циклодекстрини. Такими циклодекстринами є α -, β -, γ -циклодекстрини або їх прості ефіри та змішані ефіри, де одна або більше гідроксигруп ангідроглюкозних одиниць даного циклодекстрину заміщені C_{1-6} алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, довільно метильований β -циклодекстрин; гідрокси C_{1-6} алкілом, зокрема, гідроксиетилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбокси C_{1-6} алкілом, зокрема, карбоксиметилом або карбоксиетилом; C_{1-6} алкілкарбонілом, зокрема, ацетилом. Особливо помітними як комплексоутворювачі та/або солюбілізатори є β -циклодекстрин, довільно метильований β -циклодекстрин, 2,6-диметил- β -циклодекстрин, 2-гідроксиетил- β -циклодекстрин, 2-гідроксиетил- γ -циклодекстрин, 2-гідроксипропіл- γ -циклодекстрин та (2-карбоксиметокси)пропіл- β -циклодекстрин, і, зокрема, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин (2-HP- β -циклодекстрин).

Під виразом змішаний простий ефір маються на думці похідні циклодекстрину, у яких принаймні

дві циклодекстринові гідроксигрупи є етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксиетил.

Мірою середнього числа молей алкокси одиниць на моль ангідроглюкози слугує середнє молярне заміщення (M.S.). Середній ступінь заміщення (D.S.) стосується середнього числа заміщених гідроксилів на ангідроглюкозну одиницю. Величини M.S. та D.S. можуть бути визначені за допомогою різних аналітичних методів, таких як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), мас-спектроскопія (МС) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ-спектроскопія). У залежності від застосованого методу, для даної циклодекстринової похідної можуть бути отримані у деякій мірі відмінні значення. За даними мас-спектроскопії M.S. варіює, переважно, від 0,125 до 10 а D.S. від 0,125 до 3.

Інші композиції, придатні для орального або ректального застосування, включають частинки, що одержують екструзією із розплаву суміші, котра включає сполуку формули (I-a) та відповідний розчинний у воді полімер, з наступним розмелюванням зазначеної екструдованої з розплаву суміші. Потім дані частинки можуть бути скомпоновані за допомогою звичайних способів у фармацевтичні дозові форми, такі як таблетки та капсули.

Зазначені частинки складаються із твердої дисперсії, що містить сполуку формули (I-a) та один або більше фармацевтично прийнятних розчинних у воді полімерів. Спосіб для приготування твердих дисперсій, якому віддається перевага, являє собою екструзію із розплаву, що включає наступні стадії:

- а) змішування сполуки формули (I-a) та відповідного розчинного у воді полімеру,
- б) при потребі, введення добавок та їх змішування з одержаною у такий спосіб сумішшю,
- в) нагрівання отриманої у такий спосіб суміші до одержання гомогенного розплаву,
- г) продавлювання одержаного у такий спосіб розплаву через одну або кілька фільтрів; та
- д) охолодження даного розплаву до його твердіння.

Отриманий твердий дисперсний продукт розмелюють або подрібнюють на частинки, розмір яких складає менше 1500мкм, краще, менше 400мкм, ще краще, менше 250мкм, і найкраще, менше 125мкм.

Розчинні у воді полімери у даних частинках є полімерами з уявною в'язкістю при розчиненні при 20°C у водному розчині при 2% (вага/об'єм) 1-5000 мПа.с, краще, 1-700мПа.с, і найкраще, 1-100мПа.с. Наприклад, придатні розчинні у воді полімери включають алкілцелюлози, гідроксиполіцелюлози, гідроксиалкіл алкілцелюлози, карбоксиполіцелюлози, солі лужних металів карбоксиполіцелюлоз, карбоксиполіалкілцелюлози, карбоксиполіалкілцелюлозні ефіри, крохмалі, пектини, хітинові похідні, полісахариди, поліакрилові кислоти та їх солі, поліметакрилові кислоти та їх солі і ефіри, метакрилат-сополімери, полівініловий спирт, поліалкіленові оксиди та сополімери етиленоксиду та пропіленоксиду. Водорозчинними полімерами, яким віддається перевага, є Eudargit E® (Rohm GmbH, Germany) та гідроксипропілметилцелюлози.

Крім того, при приготуванні вищезазначених частинок як водорозчинні полімери можуть використовуватись один або більше циклодекстринів, як це розкрито у WO 97/18839. Зазначені циклодекстрини включають фармацевтично прийнятні незаміщені та заміщені циклодекстрини, що відомі у даній галузі, більш конкретно, α -, β - або γ -циклодекстрини, або їх фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, що можуть використовуватись, включають полієфіри, описані у патенті США №3459731. Циклодекстрини з подальшим ступенем заміщення являють собою прості ефіри, де водень однієї або більше циклодекстринових гідроксигруп заміщений C_{1-6} алкілом, гідрокси C_{1-6} алкілом, карбокси C_{1-6} алкілом або C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкілом, або їх змішаними ефірами. Зокрема, такі заміщені циклодекстрини являють собою прості ефіри, де водень однієї або більше циклодекстринових гідроксигруп заміщений C_{1-3} алкілом, гідрокси C_{2-4} алкілом або карбокси C_{1-2} алкілом, або, зокрема, метилом, етилом, гідроксиетилом, гідроксипропілом, гідроксибутилом, карбоксиметилом або карбоксиетилом.

Особливо корисними є β -циклодекстринові ефіри, наприклад, дим етил- β -циклодекстрин, як це описано у роботі *Drugs of the Future*, Vol.9, №8, p.577-578 by M. Nogradi (1984), та полієфіри, наприклад, гідроксипропіл β -циклодекстрин та гідроксиетил β -циклодекстрин, наведені як приклади. Такий алкіловий ефір може бути метиловим ефіром зі ступенем заміщення приблизно від 0,125 до 3, наприклад, від приблизно 0,3 до 2. Такий гідроксипропіл циклодекстрин може бути утворений, наприклад, за реакцією між β -циклодекстрином та пропіленоксидом, і може мати значення M.S. у межах 0,125-10, наприклад, 0,3-3.

Більш новим типом заміщених циклодекстринів є сульфобутилциклодекстрини.

Співвідношення сполуки формули (I-a) та циклодекстрину може варіювати у широких межах. Наприклад, придатними є співвідношення від 1/100 до 100/1. Інтерес являють співвідношення активного інгредієнта та циклодекстрину у межах приблизно 1/10 - 10/1. Більший інтерес являють співвідношення активного інгредієнта та циклодекстрину у межах приблизно 1/5 - 5/1.

Додатковий інтерес викликає можливість компонування сполук формули (I-a) у формі наночастинок, котрі містять адсорбований на своїх поверхнях модифікатор поверхні у кількості, що достатня для збереження ефективного середнього розміру частинок на рівні нижче 1000нм. Як вважають, придатні модифікатори поверхні включають такі речовини, що фізично прилипають до поверхні сполуки формули (I-a), але хімічно не зв'язуються з даною сполукою.

Придатні модифікатори поверхні можуть вибиратись, переважно, з відомих органічних та неорганічних фармацевтичних носіїв. Такі носії включають різноманітні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні продукти та поверхнево-активні речовини. Перевага віддається неіонним та аніонним поверхневим модифікаторам.

Ще один спосіб компонування сполук формули (I-a), який викликає інтерес, включає фармацевти-

чну композицію, де сполуки формули (I-a) уведено в гідрофільні полімери, і цю суміш наносять як плівку покриття на множину невеликих гранул, що дає композицію, котру зручно виготовляти, і котра придатна для приготування фармацевтичних дозових форм для орального застосування.

Зазначені гранули включають центральне, скруглене або сферичне ядро, плівку покриття із гідрофільного полімеру, сполуку формули (I-a) та захисне покриття з полімерного шару.

Матеріалом ядра у цих гранулах можуть бути різноманітні матеріали, за умови, що вони є фармацевтично прийнятними і мають відповідні розміри та твердість. Прикладами таких матеріалів слугують полімери, неорганічні речовини, органічні речовини, сахариди та їх похідні.

Особливі переваги надає складання вищезазначених фармацевтичних композицій у вигляді уніфікованих дозових форм для полегшення їх застосування та однорідності дозування. Уніфікована дозова форма, як мається на думці в даному тексті, стосується фізично дискретних одиниць, що придатні як одиничні дози, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на отримання бажаного терапевтичного ефекту, та необхідний фармацевтичний носій. Прикладами таких уніфікованих дозових форм слугують таблетки (включаючи шорсткі таблетки або таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові упаковки, облатки, супозиторії, розчини для ін'єкцій і подібне, та кратні їм форми.

Фахівці у галузі лікування ВІЛ-інфекції можуть визначити ефективну добову кількість за результатами тестів, що подані у даному тексті. Загалом, припускають, що ефективна добова кількість може варіювати від 0,01мг/кг до 50мг/кг ваги тіла, краще, від 0,1мг/кг до 10мг/кг ваги тіла. Може виникнути необхідність застосування потрібної дози у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз, що уживаються через відповідні проміжки часу протягом доби. Зазначені субدوزи можуть складатись як уніфіковані дозові форми, що містять, наприклад, від 1 до 1000мг, і зокрема, від 5 до 200мг активного інгредієнта на таку уніфіковану дозову форму.

Точна схема дозування залежить від конкретної сполуки формули (I) або (I-a), що застосовується, особливості та серйозності того стану, що піддається лікуванню, віку, ваги та загального фізичного стану конкретного пацієнта, так само як і від інших лікарських препаратів, що може уживати даний пацієнт, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, очевидно, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена, у залежності від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, та/або рішення лікаря, який призначає сполуки даного винаходу. Тому зазначені вище інтервали ефективних добових кількостей слугують лише орієнтиром, і як мається на думці, ні в якій мірі не обмежують обсяг або застосування даного винаходу.

Крім того, як ліки може застосовуватись комбінація будь-якої антиретровірусної сполуки та сполуки формули (I) або (I-a). Так, даний винахід також стосується продукту, що містить (а) сполуку формули (I) або (I-a) та (б) іншу антиретровірусну сполуку як комбінований препарат для одночасно-

го, роздільного або послідовного застосування при анти-ВІЛ терапії. Різні ліки можуть бути скомбіновані у єдиний препарат разом з фармацевтично прийнятними носіями. Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть бути відомими антиретровірусними сполуками, такими як інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази, наприклад, зидовудін (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), дидазозін (дидеокси інозин; ddI), залцитабін (дидеоксицитидин, ddC) або ламівудін (3'-тіа-2'-3'-дидеоксицитидин, 3TC) і подібні; інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази, такі як сурамін, пентамідин, тимопентин, кастаноспермін, декстран (декстран сульфат), натрій-фоскарнет (тринатрій фосфоно форміат), невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо[3,2-b : 2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), такрин (тетрагідроаміноакридин) і подібні; сполуки ТІВО (тетрагідроімідазо[4,5,1-jk][1,4]-бензодіазепін-2(1H)-он та тіон)-типу, наприклад, (S)-8-хлоро-4,5,6,7-тетрагідро-5-метил-6-(3-метил-2-бутеніл)імідазо[4,5,1-jk][1,4]бензодіазепін-2(1H)-тіон; сполуки α -АРА (α -анілінофеніл ацетамід) типу, наприклад, α -[(2-нітрофеніл)аміно]-2,6-дихлоробензол-ацетамід і подібні; ТАТ-інгібітори, наприклад, RO-5-3335 і подібні; інгібітори протеази, наприклад, індинавір, ритановір, сакиновір і подібні; або імунomodуючі агенти, наприклад, левамизол і подібні. Сполука формули (I) або (I-a) може також комбінуватись з іншою сполукою формули (I) або (I-a). Наступні приклади мають на меті проілюструвати даний винахід.

Експериментальна частина

A. Одержання проміжних сполук

Приклад A1

Реакція проводиться в атмосфері аргону. Розчин 2,4,6-триметилбензоламіну (0,00461моль) у 1,4-діоксані (5мл) додають до розчину 5-бромо-2,4-дихлоропіримідину (0,00439моль) у 1,4-діоксані (5мл). Додають N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,00548моль). Реакційну суміш перемішують та нагрівають із оберненим холодильником протягом 20 годин. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом, осушують сульфатом натрію, фільтрують, і розчинник випарюють. Залишок очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 1:5, 1:2 та 1:1 CH₂Cl₂:гексан). Дві чисті фракційні групи збирають, і їх розчинник випарюють, що дає 0,35г (24%) 5-бромо-4-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-піримідинаміну (проміжна сполука 1) та 0,93г (65%) 5-бромо-2-хлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинаміну (проміжна сполука 2).

Приклад A2

а) 4-гідрокси-5-хлоро-2-метилтіопіримідин (0,0156моль) та 4-амінобензонітрил (0,078моль) поєднують у вигляді розплаву та перемішують при 180-200°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують та розтирають послідовно з киплячим CH₂Cl₂ та CH₃CN для одержання сполуки 95% чистоти, котру висушують, що дає 1,27г (33%) 4-[(5-хлоро-4-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 3; Тпл.>300°C).

б) POCl₃ (10мл) додають до проміжної сполуки

(3) (0,0028моль). Колбу, що обладнана конденсатором, нагрівають до 80°C протягом 35 хвилин. Даний матеріал швидко охолоджують на льоду, і після витримки утворений в результаті осад збирають та промивають водою (50мл). Зразок висушують. Потім його частину піддають додатковому очищенню методом колонкової хроматографії. Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 4-[(4,5-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил (проміжна сполука 4).

в) Суміш проміжної сполуки (4) (0,0132моль) у тетрагідрофурані (75мл) та CH₂Cl₂ (10мл) перемішують протягом 15 хвилин. Повільно додають соляну кислоту у діетиловому ефірі, і суміш перемішують протягом 5 хвилин. Після вилучення розчинника під зниженим тиском одержують 3,98г 4-[(4,5-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил моногідрохлориду (проміжна сполука 5).

Приклад A3

а) 2,4,5,6-тетрахлоропіримідин (0,0134моль), 1,4-діоксан (30мл), 2,4,6-триметиланілін (0,0134моль) та N,N-біс(1-метилетил)етанамін (0,0136 моль) вводять у колбу під аргон та перемішують при 55°C протягом 16 годин. Розчинник випарюють, і залишок розчиняють у CH₂Cl₂, потім очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/гексан 1/4, та 1/2). Потрібні фракції збирають, і їх розчинник випарюють, що дає 0,15г 4,5,6-трихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-2-піримідинаміну (проміжна сполука 6) та 3,15г 2,5,6-трихлоро-N-(2,4,6-триметилфеніл)-4-піримідинаміну (проміжна сполука 7).

б) Суміш проміжної сполуки (7) (0,00474моль) у NH₃, (2,0М у 2-пропанолі; 20мл) нагрівають в автоклаві при 75-80°C протягом 40 годин. Температуру підвищують до 110-115°C. Розчинник випарюють з одержанням 1,85г залишку. Даний зразок нагрівають з NH₃ (0,5М у 1,4-діоксані; 20мл) при 125°C протягом 18 годин. Розчинник випарюють, що дає 1,7г суміші двох ізомерів, тобто 2,5-дихлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-4,6-піримідиндіаміну (проміжна сполука 8) та 5,6-дихлоро-N4-(2,4,6-триметилфеніл)-2,4-піримідиндіаміну (проміжна сполука 9).

Приклад A4

а) Суміш 4-[(1,4-дигідро-4-оксо-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу, (0,12моль) у POCl₃ (90мл) перемішують та нагрівають із оберненим холодильником під аргон протягом 20 хвилин. Дану реакційну суміш повільно виливають на 750мл лід/вода, і тверду речовину відокремлюють шляхом фільтрації. Дану тверду речовину суспендують у 500мл води, і шляхом додавання 20% розчину NaOH рН даної суспензії доводять до нейтрального рівня. Дану тверду речовину знову відокремлюють шляхом фільтрації, суспендують у 200мл 2-пропанолу і додають 1000мл CH₂Cl₂. Дану суміш нагрівають до повного розчинення всієї твердої речовини. Після охолодження до кімнатної температури водний шар відокремлюють, і органічний шар висушують. У процесі вилучення осушувального агента шляхом фільтрації у фільтраті утворилась біла тверда речовина. В результаті подальшого охолодження даного фільтрату у мо-

розилці з наступною фільтрацією одержують 21,38г (77,2%) 4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 10).

б) Проміжну сполуку (10) (0,005моль), 1-бromo-2,5-піролідіндіон (0,006моль) та трихлорометан (10мл) поєднують у герметизованій пробірці та нагрівають при 100°C протягом ночі. Дану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Додають силікагель (2г), і розчинник випарюють. Залишок очищають методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /гексани 9/1). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 1,31г (84,5%) 4-[(5-бromo-4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 11).

Приклад А5

У колбу під аргоном вводять 4-аміно-2,5,6-трихлоропіримідин (0,08564моль), 4-амінобензонітрил (0,1071моль), 1-метил-2-піролідинон (17мл) та соляну кислоту у діетиловому ефірі (1М; 85,6мл). Дану суміш помішують на масляну баню при 130°C під струменем азоту до випарювання ефіру. Додають додаткові 10мл 1-метил-2-піролідинону. Дану суміш нагрівають при 145°C протягом 16 годин під аргоном. Додають 1,4-діоксан. Суміш нагрівають із оберненим холодильником, охолоджують, потім відфільтровують. Фільтрат випарюють. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають 1N NaOH, потім фільтрують. Тверду речовину розчиняють у 2-пропанолі, випарюють на силікагель та піддають хроматографії з використанням 1-3% 2-пропанолу у гексані як елюенту. Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 1,63г (6,8%) 4-[(4-аміно-5,6-дихлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 12).

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

а) У колбу під аргоном, що містить проміжну сполуку (1) (0,00107моль), додають ефір. До даного гомогенного розчину додають HCl/діетиловий ефір (1М; 0,00109моль). Даний розчин випарюють, і додають 1,4-діоксан (35мл) та 4-амінобензонітрил (0,00322моль). Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, висушують, фільтрують, і розчинник випарюють з утворенням 0,79г масла бурштинового кольору. Дане масло піддають очищенню методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Потрібні фракції збирають, і розчинник випарюють з утворенням залишків 1 та 2. Залишок 1 очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 0 та 2% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 0,0079г (2,0%) 4-[(5-хлоро-2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 1).

Залишок 2 очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 0 та 2% $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 0,0044г (1,0%) 4-[(5-бromo-2-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-4-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 2).

б) У колбу, що містить проміжну сполуку (2) (0,00285моль), додають ефір. До даного гомоген-

ного розчину додають HCl у діетиловому ефірі (1М; 0,00855моль). Даний розчин випарюють, і додають 1,4-діоксан (20мл). Нарешті, додають 4-амінобензонітрил (0,00291моль) та 1,4-діоксан (15мл), і дану реакційну суміш перемішують та нагрівають із оберненим холодильником протягом семи днів. Розчинник випарюють, залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають 1M NaOH, і розчинник випарюють. Даний залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (10мл), і осад відфільтровують та висушують, що дає 0,15г (13%) 4-[(5-бromo-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 3).

Приклад В2

а) 3:1 суміш проміжної сполуки (8) та проміжної сполуки (9) (одержаної як у прикладі А3б) і 4-амінобензонітрилу (0,01422моль) нагрівають у автоклаві при 180°C протягом 5 годин. Даний зразок розподіляють між CH_2Cl_2 та розведеним NaHCO_3 , осушують над K_2CO_3 , фільтрують та випарюють. Додають при перемішуванні CH_3CN , і утворений в результаті осад вилучають фільтрацією. Фільтрат додатково очищають методом вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 0,17г 4-[(4-аміно-5-хлоро-6-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл)аміно]бензонітрил трифтороацетату (1:1) (сполука 4).

Приклад В3

HCl у діетиловому ефірі (1М; 0,0045моль) додають до суспензії проміжної сполуки (4) (0,003моль) у 1,4-діоксані (5мл), перемішують під аргоном у пробірці, що може бути герметизована. Дану суміш підігрівують для випаровування діетилового ефіру, і додають 2,4,6-триметилбензоламін (0,009моль). Пробірку герметизують, і реакційну суміш нагрівають до 150°C протягом 12 годин. Дану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Послідовно додають силікагель (2,2г) та CH_3OH (50мл). Після випаровування розчинника залишок очищають методом флеш-хроматографії (градієнт елюювання: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5:0,45:0,05 до 99:0,9:0,1). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок висушують, що дає 0,80г (73,4%) 4-[(5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 5).

Приклад В4

Суміш проміжної сполуки (5) (0,0025моль) та 2,6-дибromo-4-метилбензоламіну (0,0075моль) у 1,3-діоксані (5,0мл) у загерметизованій пробірці в атмосфері аргону нагрівають та перемішують при 160°C протягом 16 годин. Дану реакційну суміш концентрують шляхом роторного випарювання на силікагель (2,0г). Одержаний матеріал очищають методом флеш-хроматографії (елюент: 1:1 гексани: CH_2Cl_2 ; чистий CH_2Cl_2 ; 0,5%, 1% (10% NH_4OH у CH_3OH) у CH_2Cl_2 до 90% чистоти. В результаті перекристалізації одержали 0,15г (12,2%) 4-[(5-хлоро-4-[(2,6-дибromo-4-метилфеніл)аміно]-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (сполука 10; 95% чистоти).

Приклад В5

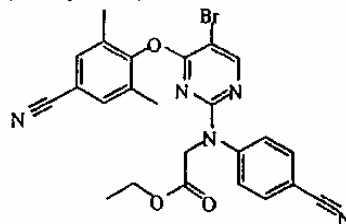
У пробірці, що може бути герметизована, в атмосфері аргону до суспензії 2,4,6-

триметилфенолу (0,0075моль) у 1,4-діоксані (5мл) додають NaH (0,0075моль; 60% суспензія у маслі). Дану суміш перемішують протягом 15 хвилин, і додають проміжну сполуку (4) (0,0025моль). Пробірку герметизують, і реакційну суміш нагрівають до 150°C протягом 15 годин. Дану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Після додавання силікагелю (2,0г) розчинник випарюють. Залишок очищують методом флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт елюювання: CH₂Cl₂:гексани 9:1 до 100:0; потім CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 до 97:2,7:0,3). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок висушують, що дає 0,73г (80,2%) 4-[[5-хлоро-4-[(2,4,6-триметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 6).

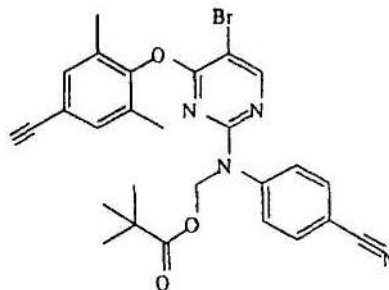
Приклад В6

а) У пробірці, що може бути герметизована, в атмосфері аргону до суспензії 4-гідрокси-3,5-диметилбензонітрилу (0,003моль) у 1,4-діоксані (3мл) додають NaH, 60% суспензія у маслі (0,003моль), та 1-метил-2-піролідион (3мл). Після виділення H₂ додають проміжну сполуку (11) (0,001моль). Пробірку герметизують, і реакційну суміш нагрівають до 160°C протягом 16 годин. Дану суміш охолоджують до кімнатної температури, переносять у хімічний стакан та розводять метанолом (20мл). По краплях додають воду (200мл). Дану водну суміш екстрагують CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 (3x300мл). Органічний шар відокремлюють, висушують, фільтрують та адсорбують на силікагелі (1г). Розчинник випарюють, і залишок очищують методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH від 100/0/0 до 98,1/1,8/0,2). Потрібні фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок розтирають з гарячим CH₃CN, відфільтровують, потім висушують, що дає 0,20г (47,6%) 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (сполука 17).

б) n-бутиллітій (0,010моль) додають до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,010моль) у тетрагідрофурані (250мл) та перемішують при 0°C. Після перемішування при зазначеній температурі протягом 30 хвилин додають сполуку (17) (0,005моль). Утворену в результаті суміш перемішують при цій температурі протягом 15 хвилин, і у цей момент додають етил 2-бромоетаноат (0,015моль), і температуру підвищують до кімнатної. Дану реакційну суміш перемішують протягом 16 годин, що забезпечує 50% завершення реакції. Суміш піддають гасінню 0,5мл H₂O та концентрують шляхом роторного випарювання на силікагелі, і очищують методом флеш-хроматографії (Biotage Flash 40M, елюювання 0, 0,5, 1% (10% NH₄OH у CH₃OH) у CH₂Cl₂) з утворенням білої твердої речовини, що являє собою 1:1 вихідний матеріал А:продукт. Кінцева очистка досягалась методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії шляхом елюювання у пробірках, що містили 1ммоль NaHCO₃. Ліофілізований матеріал розчиняли у суміші вода/CH₂Cl₂ (1:1 (загалом, 50мл) та розділяли. Водну фазу екстрагували ще 2 рази 25мл CH₂Cl₂. Органічні шари поєднували та осушували над сульфатом натрію, фільтрували та піддавали роторному випарюванню до утворення білої твердої речовини, котру висушували у вакуумі при 65°C протягом 18 годин. Вихід: 0,33г (13%, біла тверда речовина); Тпл. 185-190°C (сполука 59).

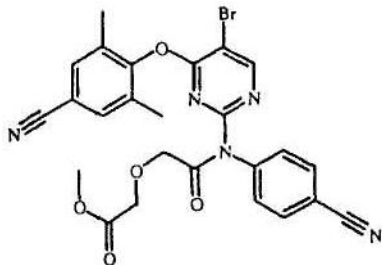


в) Реакція під струменем аргону. NaH 60% (0,00600моль) розмішують у тетрагідрофурані (20мл). Додають сполуку (17) (0,00476моль), і суміш перемішують протягом 15 хвилин. Додають хлорометил-2,2-диметилпропаноат (0,00600моль), і дану реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, потім перемішують та нагрівають із оберненим холодильником протягом 4,5 годин, потім охолоджують. Додають тетрагідрофуран (20мл). Додають NaH 60% (0,00600моль) та хлорометил-2,2-диметилпропаноат (0,00600 моль), і утворену в результаті реакційну суміш перемішують протягом 24 годин. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂, промивають водою, і розчинник випарюють. Залишок очищують методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 та 99,5/0,5). Потрібні фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок очищують на Gilson. Дану фракцію кристалізують із 2-пропанолу, відфільтровують та висушують. Вихід: 0,60г (23,6%, біла тверда речовина) (сполука 60).



г) Суспензію сполуки (17) (0,0020моль) у тетрагідрофурані (40мл) обробляють однією порцією 0,24г NaH. Пінливу суміш перемішують протягом 2 годин до утворення яскраво-жовтої суспензії. Готують розчин 2,2'-оксибісацетил хлориду (0,020моль) у тетрагідрофурані (10мл) та охолоджують на льодяній бані. Утворену в результаті А/В суспензію переносять через канюлю по краплях у холодний розчин 2,2'-оксибісацетил хлориду на протязі 10 хвилин. Дану суміш підігрівують до кімнатної температури та перемішують на протязі 3 днів. Додають ще одну порцію 0,24г NaH, і через 2 дні дану реакційну суміш охолоджують на льодяній бані та обробляють по краплях сумішшю метанолу (0,150моль) та N,N-діетилетанаміну (0,150моль) протягом 30 хвилин. Дану реакційну суміш підігрівують до кімнатної температури і через 16 годин виливають у ефір та екстрагують насиченим NaHCO₃. Водну фракцію екстрагують 2 x ефіром, і об'єднані ефірні екстракти промивають зворотним струменем 3 x води та осушують над

MgSO₄. В результаті концентрування одержали 2,91г маслянистого залишку, котрий піддавали очищенню методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. В результаті ліофілізації відповідах фракції одержали 0,16г речовини у вигляді бежевого порошку (вихід очищеного продукту 14,5%) (сполука 61).

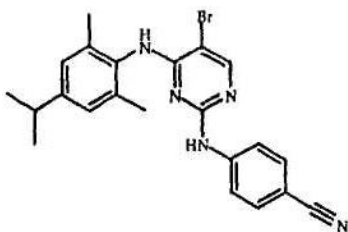


Приклад В7

В автоклав в атмосфері аргону вводять проміжку сполуку 12 (0,00286моль), 4-ціано-2,6-диметиламін (0,00571моль), 1М НСІ у діетиловому ефірі (0,00140моль) та 1,4-діоксан (8мл). Реакційну суміш нагрівають на масляній бані під струменем азоту до випаровування всіх розчинників. Додають 1-метил-2-піролідинон (3мл), і реакційну суміш нагрівають при 220-240°C протягом 3 годин. Нагрівання продовжують при 210-220°C протягом 6 годин. Залишок розчиняють у 1,4-діоксані, випарюють, розподіляють між CH₂Cl₂ та 1N NaOH, фільтрують, осушують органічні шари за допомогою карбонату калію та випарюють. Потрібну сполуку виділяють та очищують методом препаративної хроматографії з оберненою фазою. Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють, що дає 0,0165г (1,1% після ліофілізації) 4-[[4-аміно-5-хлоро-6-[[4-ціано-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил трифтороацетату (1:1) (сполука 19).

Приклад В8

Суміш проміжної сполуки (11) (0,0011моль), 2,6-диметил-4-(2-пропіл)бензоламіну (0,0011моль), N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталіндіаміну (0,0022моль) та 1М НСІ у ефірі (2,3мл) (0,0023моль) у 1,4-діоксані (25мл) перемішують та нагрівають до 95°C протягом 16 годин. Розчинник вилучають шляхом роторного випарювання, і залишок очищують методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Об'єднані фракції, що містять потрібний матеріал, ліофілізують, що дає 0,23г (48%) продукту; Тпл. 198-201°C (сполука 40).



Приклад В9

N,N-ді(метилетил)етанамін (0,0024моль) додають до 4-аміно-2,5-диметил-3,4-бензонітрилу (0,00219моль) та 4-[[5-бромо-4,6-дихлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00218моль). Реакційну склянку герметизують та нагрівають до

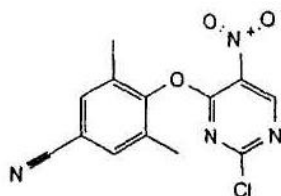
155-160°C при перемішуванні протягом 1,5 днів. Суміш охолоджують до кімнатної температури, потім обробляють методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂). Очистку завершують методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії, що дає 0,05г 4-[[5-бромо-4,6-хлоро-6-[[4-ціано-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (5,0%); Тпл. 259-260°C (сполука 42).

Приклад В10

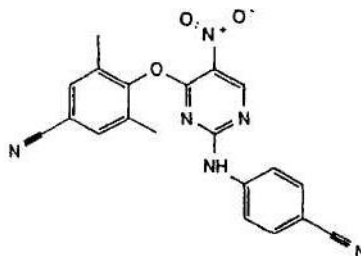
До розчину 4-[[5-бромо-4,6-дихлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00218моль) у 1,4-діоксані (10мл) послідовно додають 2,4,6-триметилбензоламін (0,0022моль) та N,N-ді(метилетил)етанамін (0,0024моль). Пробірку герметизують, і дану суспензію нагрівають до 120-130°C на масляній бані при перемішуванні протягом 90 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Додають ще одну порцію N,N-ді(метилетил)етанаміну (15мл), і суміш знову нагрівають до 120-130°C протягом 64 годин. Реакцію підтримують при 150°C протягом 6 днів. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Розводять етилацетатом та екстрагують холодним 1М NaOH. Водну фазу промивають зворотним струменем етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушують та концентрують. Проводять колонкове флеш-хроматографування на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂). Зразок додатково очищують методом препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії з виходом 0,53г 4-[[5-бромо-4-хлоро-6-[[2,4,6-триметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (54,9%); Тпл. 220-221°C (сполука 41).

Приклад 11

Суміш 4-амінобензоїтрилу (0,0043моль) та

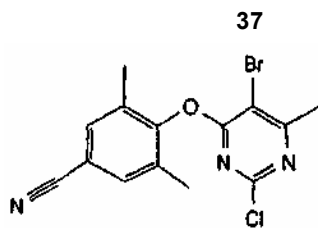


(0,0021моль) у 1,4-діоксані (30мл) перемішують при 100°C протягом 16 годин. Розчинник вилучають шляхом роторного випарювання. Твердий залишок розтирають, і даний залишок висушують у вакуумі при 40°C протягом 16 годин, що дає 0,452г продукту (55%); Тпл. >300°C (сполука 43).



Приклад В12

В автоклав уводять



(0,00567моль), 4-амінобензонітрил (0,01163моль) та 1-метил-2-піролідінон (20мл). Реакційну суміш нагрівають при 140°C протягом 16 годин. Потім охолоджують дану суміш до кімнатної температури і додають ацетонітрил та воду. Утворений в результаті осад фільтрують, і після перекристалізації твердої речовини із ацетонітрилу одержують 1,27г 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-метил-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (52); Тпл. 260-262°C (сполука 44).

Приклад В13

Проміжну сполуку (11) (0,001моль) та 2,6-диметил-4-амінобензонітрил (0,00473моль) об'єднують та нагрівають до 150°C при перемішуванні протягом 16 годин. Суміш розчиняють у CH_3OH та випаровують на силікагель (1г), і піддають елююванню 1:1 гексани: CH_2Cl_2 , 4:1 CH_2Cl_2 :гексани, та чистим CH_2Cl_2 (2л). Потрібні фракції випарюють, і залишок висушують у вакуумі протягом 16 годин при 45°C. Одержаний у такий спосіб продукт переносять у 4мл склянку в CH_2Cl_2 , і розчинник випарюють, що дає 0,120г 4-[[5-бромо-6-[[4-ціано-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (28,6%); Тпл. 277-280°C (сполука 45).

Приклад В14

4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,00250моль) та $\text{NH}_3/1,4$ -діоксан 0,5М (0,015моль) нагрівають в автоклаві при 150°C протягом 4 днів. Потім зразок витримують в умовах оточуючого середовища протягом 2 днів. До даної суміші поволі додають воду до утворення осаду. Дану суміш перемішують протягом 2 годин та фільтрують. Тверду речовину піддають перекристалізації із CH_3CN з одержанням 0,58г (фракція 1). Фільтрат випарюють (фракція 2). Обидві фракції об'єднують та очищають методом колонкової хроматографії з елююванням CH_2Cl_2 . Утворений в результаті залишок потрібної фракції піддають перекристалізації із CH_3CN , що дає 0,44г 4-[[4-аміно-5-бромо-6-(4-ціано-2,6-диметилфенілокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (40,5%). Даний зразок висушують при 80°C під тиском 0,2мм Hg (сполука 46).

Приклад В15

В автоклав вводять 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,000660моль), тетрагідрофуран (1мл) та 1-піролідінетанамін (0,00198моль). Дану суміш нагрівають при 75°C протягом 16 годин. Додають CH_2Cl_2 , і суміш промивають водою, висушують, фільтрують, і фільтрат випарюють. В результаті очистки методом колонкової флеш-хроматографії з елююванням 1:9 метанол:метиленхлорид одержують тверду речовину, котру повторно розчиняють у CH_3CN . Додають HCl /діетиловий ефір 1,0М (0,48моль), і суміш

70966

38

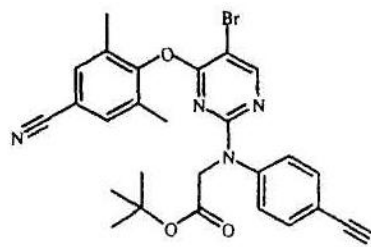
охолоджують на льоду. В результаті фільтрації одержали 0,19г 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-[[1-піролідиніл]етиламіно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил гідрохлориду (1:1) (50,6%); Тпл. 208-210°C (сполука 47).

Приклад В16

В автоклав вводять 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-хлоро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,00064моль), тетрагідрофуран (3мл), О-метилгідроксиламін (0,06г), тетрагідрофуран та NaOH IN (0,00067моль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі, потім 1 день при 75°C, 1 день при 90°C та протягом 2 днів при 110°C. До О-метилгідроксиламіну (0,60г) додають тетрагідрофуран (4мл) та NaOH 50% (0,00719моль). Дану рідину декантують у реакційну колбу, і реакційну суміш нагрівають при 110°C протягом 3 днів. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , промивають насиченим розчином NaHCO_3 та водою, осушують (Na_2SO_4), фільтрують, і розчинник випарюють. Залишок очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Чисті фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок кристалізують із CH_3CN , відфільтровують та висушують, що дає 0,15г 4-[[5-бромо-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-6-(метоксиаміно)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (51%); Тпл. 185-186°C. Даний зразок висушують (0,2мм Hg, 80°C, 16 годин) (сполука 48).

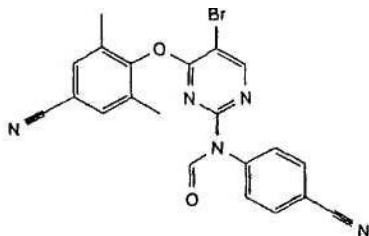
Приклад В17

а) n-бутиллітій (2,01, 0,005моль) додають до охолодженого до 0°C розчину, що перемішується, 1-(метилетил)-2-пропаіаміну (0,70мл, 0,005моль) та тетрагідрофурану (300мл). Після перемішування у холодному стані протягом 30 хвилин додають сполуку (17) (0,005моль). Утворену в результаті суміш перемішують у холодному стані протягом 30 хвилин і додають 1,1-диметилетил бромоеацетат (1,5мл, 10ммоль), і температуру підвищують до кімнатної. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин. В окремій колбі до охолодженого до 0°C розчину, що перемішується, 1-(метилетил)-2-пропанаміну (0,70мл, 5ммоль) у тетрагідрофурани (50мл) додають n-бутиллітій (2,0мл, 5ммоль), і реакцію проводять протягом 30 хвилин, після чого дану реакцію здійснюють при кімнатній температурі. Цю процедуру повторюють. Після гасіння даної суміші 0,5мл води зразок концентрують шляхом роторного випарювання на силікагель та очищають методом флеш-хроматографії (елюювання 0, 10, 20% етилацетату у гексанах) з одержанням білої твердої речовини з Тпл. 195-197°C (сполука 56).

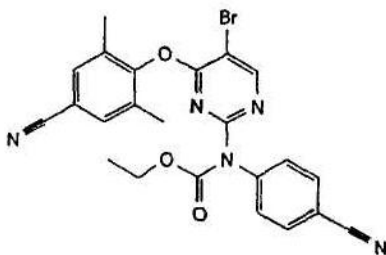


б) Суспензію сполуки (17) у 40мл N,N-диметилформаміду обробляють 0,24г NaN. Пінливу суміш перемішують протягом 90 годин. Готують

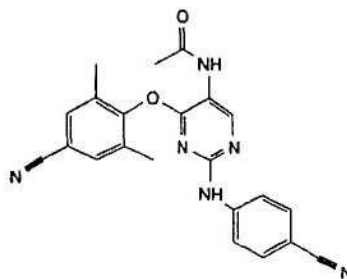
розчин 1,4-дихлоро-1,4-бутандіону у 10мл N,N-диметилформаміду і охолоджують на льодяній бані. Суміш, що була одержана зі сполуки (17), переносять до холодного розчину 1 (метилетил)-1-пропанаміну та підігрівують до кімнатної температури при перемішуванні протягом 42 годин. Додають ще 0,24г NaH, реакційну суміш перемішують протягом 3 днів, розводять ефіром та виливають на лід. Осад вилучають фільтрацією. Двохфазовий фільтрат розділюють, і кислотну водну фракцію ще два рази екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні фракції промивають невеликими об'ємами дистильованої води та висушують. Розчинник випарюють, і залишок піддають колонковому хроматографуванню на силікагелі. В результаті очистки методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою та миттєвого охолодження для ліофілізації відповідних фракцій одержали 0,07г продукту (7,8%); Тпл. 232-233°C (сполука 57).



в) В колбу в атмосфері аргону вводять NaH 60% та тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і додають сполуку (17). Після перемішування протягом 1 години додають етил карбохлоридат. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще на протязі 16 годин, і розчинник випарюють. Залишок частково розчиняють у диметилсульфоксиді та фільтрують. Фільтрат очищують методом хроматографії з оберненою фазою та ліофілізують з одержанням 0,47г (18%) продукту (сполука 58).



г) Суміш 4-[[5-аміно-4-(4-ціано-2,6-диметилфеіокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,00147моль) в оцтовому ангідриді (10мл) та 2-пропанон (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім дану суміш нагрівають до температури 55°C, і знову додають оцтовий ангідрид (3мл). Через 18 годин нагрівання припиняють, і суміш перемішують протягом 6 днів при кімнатній температурі. Дану суміш концентрують шляхом роторного випарювання до твердої речовини. Після очистки методом колонкової хроматографії (елювання 0, 0,5, 1, 1,5, 2% (10% NH₄OH у CH₃OH) у метиленхлориді) одержали продукт з Тпл. 290-295°C. Дану тверду речовину висушували у вакуумі протягом 16 годин при 60°C (сполука 49).



Приклад В18

Суміш 4-[[4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-5-нітро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (0,0005моль) у тетрагідрофурани (20мл) підрують протягом ночі з Pd/C 10% (0,100г) як каталізатором. Після поглинання H₂ (3еквівал.; 0,0015моль) каталізатор відфільтровують, і фільтрат концентрують шляхом роторного випарювання та висушують у вакуумі протягом 16 годин при 40°C, що дає 0,15г 4-[[5-аміно-4-(4-ціано-2,6-диметилфенокси)-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (84%); Тпл.>300°C (сполука 50).

Приклад В19

4-[[4-[2,4,6-триметилфеніл]аміно]-5-нітро-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (0,001моль), Pd/C 10% (0,025г), етанол (20мл) та гідазин (0,030моль) поєднують для утворення суспензії та перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник вилучають шляхом роторного випарювання. Залишок розчиняють у тетрагідрофурани (20мл) та метанолі (1мл). Додають другу порцію гідазину (0,5г), і реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додають третю порцію гідазину (0,5мл), і реакційну суміш перемішують ще протягом 16 годин при кімнатній температурі. Зразок концентрують шляхом роторного випарювання на силікагелі (1г) та очищують методом флеш-хроматографії (елюент: 0,5, 1, 2% 10% (NH₄OH у CH₃OH) в CH₂Cl₂). Потрібні фракції очищують методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з одержанням 0,24г 4-[[5-аміно-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (70%); Тпл. 224-225°C (сполука 51).

Приклад В20

Сполуку (3) (0,001моль), триметил силанкарбонітрил (0,0012моль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020г), CuI (0,010г) та CF₃COOH/H₂O (3мл) вводять у герметизовану пробірку та нагрівають до 110°C протягом 10 годин. Додають другі порції каталізаторів Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,020г), CuI (0,010г) та CF₃COOH/H₂O (3мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 годин при 110°C. Матеріал концентрують методом роторного випарювання. Залишок очищують методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою. Потрібні фракції концентрують та очищують методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, і висушують струменем N₂, потім у вакуумі при 40°C протягом 16 годин. Вихід: 0,011г 4-[[5-етиніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 165-167°C (сполука 52).

Приклад В21

Сполуку (3) (0,000906моль), трибутилфеніл станат (0,000906моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,002718моль) та 1,4-діоксан (3мл) вводять в атмосфері азоту в герметизовану пробірку та нагрівають до 110°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують та концентрують шляхом роторного випарювання. Зразок очищають методом препаративної високо-ефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, потім висушують струменем Ar . Після висушування у вакуумі одержали 0,0845г 4-[[5-феніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 209-214°C (сполука 53).

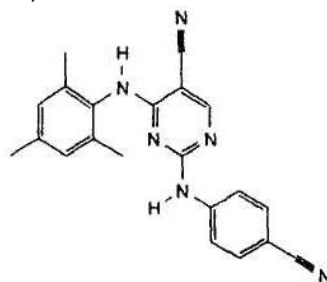
Приклад В22

Сполуку (3) (0,001моль), тетраетилстанат (0,22мл), 1,4-діоксан (2мл) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,112г) вводять у герметизовану пробірку в атмосфері аргону. Суміш перемішують та нагрівають до 100°C протягом 16 годин. Додають додатково тетраетилстанат та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Реакційну суміш перемішують та нагрівають в атмосфері аргону. Реакційну суміш концентрують шляхом роторного випарювання та очищають методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії. Матеріал висушують струменем азоту, потім у вакуумі протягом 4 годин при 60°C і одержують 0,422г 4-[[5-етеніл-4-[(2,4,6-триметилфеніл)аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу; Тпл. 237-242°C

(сполука 54).

Приклад В23

Сполуку (3) (0,001225моль), CuCN (0,001470моль) та N,N-диметилформамід (2мл) вводять в герметизовану пробірку в атмосфері аргону, потім перемішують та нагрівають до 160°C протягом 16 годин. Залишок очищають методом колонкової хроматографії (елюент: CH_2Cl_2 /гексан 1/1, потім чистий CH_2Cl_2). Потрібні фракції збирають, і розчинник випарюють. Залишок розтирають у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі. Тверду речовину висушують (вакуум, 40°C, 24 години); вихід 0,0864г продукту (24%); Тпл. 254-259°C (сполука 55).



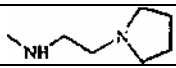
У Таблицях 1, 2, 3 та 4 перелічені сполуки формули (I-a), котрі були одержані аналогічно до одного з вищенаведених прикладів.

Таблиця 1

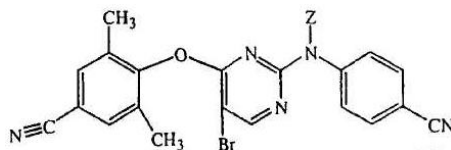
Сполука №	Приклад №	Y	Фізичні дані
1	B1a	Cl	-
2	B1a	Br	Тпл. 227-228°C
22	B11	NO_2	Тпл. 224-226°C

Таблиця 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сп. №	Пр. №	R^a	R^b	R^c	X	Y	Q	Тпл./сіль
3	B1b	CH_3	CH_3	CH_3	NH	Br	H	Тпл. 227-228°C
4	B2	CH_3	CH_3	CH_3	NH	Cl	NH_2	Тпл. 241-242°C; трифтороацетат(1:1)
5	B3	CH_3	CH_3	CH_3	NH	Cl	H	Тпл. 224-226°C
6	B5	CH_3	CH_3	CH_3	O	Cl	H	Тпл. 218-219°C
7	B5	CH_3	CH_3	CH_3	S	Cl	H	Тпл. 264-266°C
8	B5	CH_3	CH_3	CH_3	O	Cl	H	Тпл. 237-238°C
9	B3	CH_3	Br	CH_3	NH	Cl	H	Тпл. 217-219°C
10	B4	Br	CH_3	Br	NH	Cl	H	Тпл. 262-263°C
11	B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	- " 200-202°C
12	B4	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_3	NH	Cl	H	- " 214-215°C

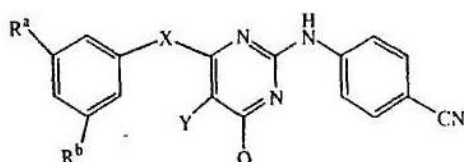
1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	-"- 281-283°C
14	B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	-"- 243-245°C
15	B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	-"- 244-247°C
16	B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	-"- 232-235°C
17	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	-"- 288-289°C
18	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	-"- 283-284°C
19	B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	-"- 266-268°C; трифторо-ацетат(1:1)
20	B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	-"- 253-254°C
21	B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	-"- 243-245°C
23	B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	-"- 275-290°C; трифторо-ацетат(1:1)
24	B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	-"- 291-299°C
25	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	-"- 248-250°C
26	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	-"- 255-256°C
27	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	-
28	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	-"- 213-214°C
29	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	-"- 263-264°C
30	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	-"- 272-274°C
31	B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	-"- 199-202°C
32	B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	-"- >300°C
33	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	-"- 207-215°C
34	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	-"- 225-226°C
35	B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	-"- 273-276°C
36	B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	-"- 281-282°C
37	B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	-"- 214-215°C
40	B8	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	NH	Br	H	-"- 198°C; трифтороаце-тат(1:2)
41	B10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	Cl	-"- 220°C
42	B9	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Br	Cl	-"- 259°C
43	B11	CH ₃	CN	CH ₃	O	NO ₂	H	-"- >300°C
44	B12	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	CH ₃	-"- 260°C
45	B13	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Br	H	-"- 277°C
46	B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	Тпл. 255°C
47	B15	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br		-"- 208°C; HCl(1:1)
48	B16	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	-NH-O-CH ₃	-"- 185-186°C
49	B17d	CH ₃	CN	CH ₃	O	-NH-COCH ₃	H	-"- 290-295°C
50	B18	CH ₃	CN	CH ₃	O	-NH ₂	H	-"- >300°C
51	B18	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-NH ₂	H	-"- 224-225°C; трифторо-ацетат(1:1)
52	B20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	CN	H	-"- 165-175°C
53	B21	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	феніл	H	-"- 209-214°C
54	B22	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	-"- 237-242°C; трифторо-ацетат(1:1)
55	B23	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	-CH=CH ₂	H	Тпл. 254-259°C

Таблиця 3



Сп. №	Пр. №	Z	
38	B17C	-C(=O)-CH ₃	Тпл. 194-196°C
56	B17a	-CH ₂ -COOC(CH ₃) ₃	-" 195-197°C
57	B17b	-CH=O	-" 232-233°C
58	B17c	-COOC ₂ H ₅	-" 209-210°C
59	B6b	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-" 185-190°C
60	B6c	-CH ₂ -COOC(CH ₃) ₂	-" 168-169°C
61	B6d	-CO-CH ₂ -OCH ₂ -CO-OCH ₃	-" 184-185°C

Таблиця 4



Сп. №	Пр. №	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	B5	Cl	Cl	S	Br	H	Тпл. 198-200°C

С. Фармакологічний приклад

Приклад С.1

Для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів був застосований швидкий, чутливий автоматичний метод аналізу. Клітинною лінією-мішенню слугувала трансформована ВІЛ-1 Т4-клітинна лінія, котра, як було показано раніше (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), є високочутливою та схильною до ВІЛ-інфекції. Кінцевою точкою було інгібування індукованого ВІЛ цитопатичного ефекту. Життєздатність ВІЛ- та умовно-інфікованих клітин оцінювали спектрофотометричним методом через *in situ* відновлення 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій броміду (MTT). 50% цитотоксичну концентрацію (CC₅₀ у мкМ) визначали як таку концентрацію сполуки, котра знижувала оптичну густина умовно-інфікованого контрольного зразка на 50%. Ступінь захисту у відсотках, що забезпечувала дана сполука відносно ВІЛ-інфікованих клітин, обчислювали за наступною формулою:

$$\frac{(\text{OD}_T)_{\text{HIV}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}}{(\text{OD}_C)_{\text{МОСК}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}} (\%)$$

де (OD_T)_{HIV} відповідає оптичній густині, що вимірювалась при даній концентрації випробуємої сполуки для ВІЛ-інфікованих клітин; (OD_C)_{HIV} відповідає оптичній густині, що вимірювалась для контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітин; (OD_C)_{МОСК} відповідає оптичній густині, що вимірювалась для контрольних необроблених умовно-інфікованих клітин; всі значення оптичної густини визначались при 540нм. Дозу, що згідно з вищенаведеною формулою забезпечувала 50% захист, визначали як 50% інгібіторну концентрацію (IC₅₀ у мкМ). Відношення CC₅₀ до IC₅₀ визначали як показник селективності (SI). Було встановлено, що сполуки формули (I) ефективно інгібують ВІЛ-1. Характерні значення IC₅₀, CC₅₀ та SI перелічені у наведеній нижче Таблиці 5.

Таблиця 5

Сп. №	IC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
1	2	3	4
2	0,030	82,6	2730
3	0,006	4,4	738
1	0,004	10,9	2787
4	0,002	10,0	5555
5	0,002	0,4	178
6	0,009	>100	>11049
7	0,084	>100	>1182
8	0,012	>100	>8298
9	0,003	1,2	376
46	0,002	>200	>71428

1	2	3	4
61	0,002	>100	>52631
10	0,005	0,4	92
11	0,002	0,4	183
12	0,020	48,5	2393
13	0,0005	0,4	860
14	0,002	0,4	191
15	0,010	>100	>9661
16	0,010	>100	>10416
17	0,002	>10	>6451
18	0,001	>10	>7142
60	0,002	74,52	39223