



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81654 (13) C2

(51) МПК

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРИМІДИНИ ТА ТРИАЗИНИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ РЕПЛІКАЦІЮ ВІЛ

1

2

(21) а200508325

(22) 20.02.2004

(24) 25.01.2008

(86) РСТ/ЕР2004/050175, 20.02.2004

(31) 03100411.2

(32) 20.02.2003

(33) EP

(31) 60/475,012

(32) 02.06.2003

(33) US

(72) ЖІЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, ПАСК'Є  
ЕЛІЗАБЕТ ТЕРЕЗА ЖАННА, ХЕЕРЕС ЯН, NL/BE,  
ХЕРТОГС КУРТ, БЕТТЕНС ЄВА, ЛЕВІ ПАУЛУС  
ЙОАННЕС, ДЕ ЙОНГЕ МАРК РЕНЕ, КОЙМАНС  
ЛЮСЬЄН МАРІЯ ХЕНРІКУС, NL/BE, ДЕЙЄРТ  
ФРЕДЕРІК ФРАНС ДЕЗІРЕ, ВІНКЕРС ХЕНДРІК  
МААРТЕН, NL/BE, ЯНССЕН ПАУЛЬ АДРІААН ЯН  
(ПОМЕР)

(73) ТІБОТЕК ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ ЛТД.

(56) WO 99/50256 A 07.10.1999

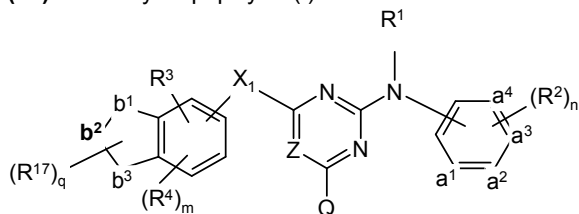
WO 02/36578 A 10.05.2002

EP 0 834 507 A 08.04.1998

WO 99/50250 A 07.10.1999

WO 00/27825 A 18.05.2000

(57) 1. Сполука формули (I)

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

в якій

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

-CH=CH-CH=CH-, (a-1)

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

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

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

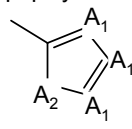
-N-N-CH=CH-, (a-5)

-b<sup>1</sup>-b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>- являє собою бівалентний радикал  
формули-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (b-1)п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; та у випадку,  
коли -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- являє собою (a-1), п також може  
дорівнювати 5;

m дорівнює 0, 1, 2, 3;

q дорівнює 0, 1 або 2;

р дорівнює 1 або 2;

R<sup>1</sup> являє собою водень; арил; форміл; C<sub>1</sub>-  
алкілкарбоніл; C<sub>1</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-алкілоксикарбоніл;  
C<sub>1</sub>-алкіл, заміщений формілом, C<sub>1</sub>-  
алкілкарбонілом, C<sub>1</sub>-алкілоксикарбонілом, C<sub>1</sub>-  
алкілкарбонілокси; C<sub>1</sub>-алкілоксиC<sub>1</sub>-алкілкарбоніл,  
заміщений C<sub>1</sub>-алкілоксикарбонілом;кожен R<sup>2</sup> незалежно являє собою гідрокси;  
галоген; C<sub>1</sub>-алкіл, необов'язково заміщений ціано  
або -C(=O)R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub>циклоалкіл; C<sub>2-6</sub>алкеніл,  
необов'язково заміщений одним або декількома  
атомами галогену або ціано; C<sub>2-6</sub>алкініл,  
необов'язково заміщений одним або декількома  
атомами галогену або ціано; C<sub>1</sub>-  
алкілоксикарбоніл; карбоксил; ціано; нітро;  
NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; полігалогенметил; полігалогенметилтіо; -  
S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)N, -  
C(=O)NHNH, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup> або радикал  
формулив якій кожен A<sub>1</sub> незалежно являє собою N,  
CH або CR<sup>6</sup>; таA<sub>2</sub> являє собою NH, O, S або NR<sup>6</sup>;X<sub>1</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-,  
-C(=O)-, C<sub>1-4</sub>алкандііл, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-, -NR<sup>13</sup>-  
C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>13</sup>-, -X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкандііл- або -C<sub>1</sub>-  
4алкандііл-X<sub>2</sub>-,X<sub>2</sub> являє собою -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-,  
-C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-;R<sup>3</sup> являє собою водень, галоген, C<sub>1</sub>-алкіл,  
NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-R<sup>15</sup>, -CH=N-NH-  
C(=O)-R<sup>16</sup>, -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>алкіл, R<sup>7</sup> або -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

(13) C2

(11) 81654

(19) UA

або  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або  $R^7$ , та на додаток до зазначеного переліку замісників два гемінальних атоми водню зазначеного  $C_{1-6}$ алкілу можуть також бути замінені  $C_{2-5}$ алканділом, утворюючи, таким чином, спірокільце;  $C_{1-6}$ алкілокси $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або  $R^7$ ;

$X_3$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p$ ,  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл-,  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_{2a}$ -,  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_{2b}-C_{1-4}$ алкандііл-,  $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ алкандііл-; де

$X_{2a}$  являє собою  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p$ ; та

$X_{2b}$  являє собою  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p$ ;

$R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкіл, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл, форміл,  $-NR^{13}R^{14}$  або  $R^7$ ;

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

$R^6$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл,  $NR^{13}R^{14}$  або полігалоген $C_{1-6}$ алкіл;

$R^7$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси, амінокарбонілу,  $-CH(=N-O-R^8)$ ,  $R^{7a}$ ,  $-X_3-R^{7a}$  або  $R^{7a}-C_{1-4}$ алкілу;

$R^{7a}$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених

карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-CH(=N-O-R^8)$ ;

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

$R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень; гідрокси;  $C_{1-6}$ алкіл;  $C_{1-6}$ алкілокси;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-CH(=NR^{11})$  або  $R^7$ , де кожна зі згаданих вище  $C_{1-6}$ алкільних груп може бути необов'язково та незалежно заміщена одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілокси, гідроксі $C_{1-6}$ алкілокси, карбоксили,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу, ціано, іміно,  $NR^{13}R^{14}$ , полігалогенметилу, полігалогенметилокси, полігалогенметилтіо,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$ ,  $R^7$ ; або

$R^9$  та  $R^{10}$ , взяті разом, можуть утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули

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

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

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

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

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

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

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

$R^{11}$  являє собою ціано;  $C_{1-4}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ , або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкілокси, ціано,  $NR^{13}R^{14}$  або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

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

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

$R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^{16}$  являє собою  $R^7$  або  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^{17}$ , якщо присутній, кожен незалежно являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену;  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену; та, якщо можливо,  $R^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-$

$R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $-CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ ; де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, галогеном, нітро;

Q являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, полігалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або  $-NR^9R^{10}$ ;

Z являє собою C-Y, де

Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоніл, ціано, нітро,  $NR^{13}R^{14}$ , полігалогенметил, полігалогенметилокси, полігалогенметилтіо,  $-S(=O)_pR^8$ ,  $-NH-S(=O)R^8$ ,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}алкандііл)-CO-N(R^8)_2$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)-NH-R^8$ ,  $-C(=NH)R^8$ , арил або  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано або  $-C(=O)R^8$ ;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл $NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $R^7$  або  $-X_3-R^7$ ;

Het являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-CH(=N-O-R^8)$ .

2. Сполука за п. 1, для якої застосовуються одне або більше з наступних обмежень (a)-(v):

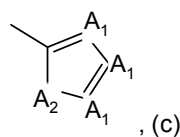
(a)  $-a^1=a^2=a^3=a^4$  - являє собою бівалентний радикал формули  $-CH=CH-CH=CH-$  (a-1);

(b) n дорівнює 0, 1, 2, 3;

(c) m дорівнює 0, 1 або 2;

(d)  $R^1$  являє собою водень; форміл;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ алкіл;  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

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



в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $CR^6$ ; та

$A_2$  являє собою NH, O, S або  $NR^6$ ;

(f)  $X_1$  являє собою  $-NR^5$ -,  $-NH-NH$ -,  $-N=N$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -,  $C_{1-4}$ алкандііл,  $-CHOH$ -,  $-S$ -,  $-S(=O)_p$ -,  $-NR^{13}-C(=O)$ -,  $-C(=O)-NR^{13}$ -,  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл- або  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_2$ -;

(g)  $X_2$  являє собою  $-NR^5$ -,  $-O$ -;

(h)  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $-X_3-R^7$ ;  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з ціано,  $R^7$  або  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, ціано,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  або  $R^7$ ; або  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, ціано,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$  або  $R^7$ ;

(i)  $X_3$  являє собою  $-NR^5$ -,  $-NH-NH$ -,  $-N=N$ -,  $-O$ - або  $-S$ -;

(j)  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкіл, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл, форміл,  $-NR^{13}R^{14}$  або  $R^7$ ;

(k)  $R^5$  являє собою водень; форміл;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

(l)  $R^6$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл,  $NR^{13}R^{14}$  або полігалоген $C_{1-4}$ алкіл;

(m)  $R^7$  являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

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

(o)  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень;  $C_{1-6}$  алкіл;  $C_{1-6}$ алкілокси;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл або  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

(p)  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

(q)  $R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

(r)  $R^{17}$  являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогеном;  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ; та, якщо

можливо,  $R^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^b$ , де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, галогеном, нітро;

(s) Q являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл або  $-NR^9R^{10}$ ;

(t) Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $NR^{13R^{14}}$ , полігалогенметилокси,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}алкандііл)CO-N(R^8)_2$ ; або Y являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано або  $-C(=O)R^8$ ;

(u) арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксис $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл- $NR^{13R^{14}}$ ,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ,  $R^7$  або  $-X_3-R^7$ ;

(v) Het являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксис $C_{1-6}$ алкілу, амінос $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

3. Сполука за п. 2, для якої застосовуються всі обмеження (a)-(v).

4. Сполука за п. 1, для якої застосовуються одне або більше з наступних обмежень (a')-(v'):

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

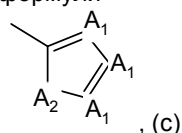
$-CH=CH-CH=CH-$ , (a-1)

(b') n дорівнює 1 або 2;

(c') m дорівнює 1 або 2;

(d')  $R^1$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(e') кожен  $R^2$  незалежно являє собою гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)R^6$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$  або радикал формули



в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $CR^6$ ; та не більше двох  $A_1 \in N$ ;

$A_2$  являє собою NH, O, S або  $NR^6$ ;

(f')  $X_1$  являє собою  $-NR^5-$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ алкандііл,  $-CHOH-$ ,  $-NR^{13}-C(=O)-$ ,  $-$

$C(=O)-NR^{13}$ ,  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл- або  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_2-$ ;

(g')  $X_2$  являє собою  $-NR^5-$ ,  $-O-$ ;

(h')  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $NR^{13R^{14}}$ ,  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $-X_3-R^7$ ;  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з ціано,  $R^7$  або  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, ціано або  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ; або  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, ціано,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;

(i')  $X_3$  являє собою  $-NR^5-$  або  $-O-$ ;

(j')  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл, форміл,  $-NR^{13R^{14}}$ ;

(k')  $R^5$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(l')  $R^6$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл;

(m')  $R^7$  являє собою будь-який з конкретних моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних карбоциклів або моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних гетероциклів, конкретно зазначених у даній заявці, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксис $C_{1-6}$ алкілу, амінос $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

(n')  $R^8$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

(o')  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

(p')  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

(q')  $R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ;

(r')  $R^{17}$  являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-C(=O)NR^{13R^{14}}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ; та, якщо можливо,  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13R^{14}}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ ; де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано;

(s') Q являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл або  $-NR^9R^{10}$ ;

(t') Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $NR^{13R^{14}}$ , полігалогенметилокси,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}алкандііл)CO-N(R^8)_2$ ;

(u') арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену,

гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

(v') Нет являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, конкретно зазначений у даній заявці, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

5. Сполука за п. 4, для якої застосовуються всі обмеження (a')-(v').

6. Сполука за п. 1, для якої застосовуються одне або більше з наступних обмежень (a'')-(v'');

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

$-CH=CH-CH=CH-$ , (a-1)

(b'') n дорівнює 1;

(c'') m дорівнює 1;

(d'')  $R^1$  являє собою водень; метил;

(e'')  $R^2$  являє собою галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, аміно, моно( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно;

(f'')  $X_1$  являє собою  $-NR^{15}$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{13}-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^{13}-$ ;

(h'')  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано;  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений ціано; або  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений ціано;

(j'')  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ;

(k'')  $R^5$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(m'')  $R^7$  являє собою будь-який з конкретних моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних карбоциклів або моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних гетероциклів, конкретно зазначених у даній заявці, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути

заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

(n'')  $R^8$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

(o'')  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень;

(p'')  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень;

(q'')  $R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано;

(r'')  $R^{17}$  являє собою ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ; та, якщо можливо,  $R^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ , де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано;

(s'') Q являє собою водень або  $-NR^9R^{10}$ ;

(t'') Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}алканділ)-CO-N(R^8)_2$ ;

(u'') арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро;

(v'') Нет являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, конкретно зазначений у даній заявці, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

7. Сполука за п. 6, для якої застосовуються всі обмеження (a'')-(v'').

8. Фармацевтична композиція, що містить (а) ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 та (б) фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до похідних піримідину та триазину, що мають здатність інгібувати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Винахід відноситься також до способів одержання та фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки. Винахід відноситься також до застосування згаданих похідних для виробництва лікарського засобу для попередження або лікування ВІЛ інфекції.

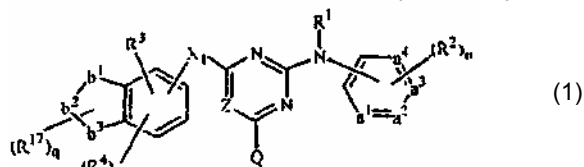
Метою даного винаходу є надання нової групи похідних піримідину, що мають активність у

відношенні реплікації ВІЛ. У публікаціях [WO 99/50250, WO 00/27825 та WO 01/85700] описуються деякі заміщені амінопіримідини, та у публікаціях [WO 99/50256 і EP 834507] описуються амінотриазини, що мають властивості інгібування реплікації ВІЛ.

Сполуки за даним винаходом відрізняються від сполук, відомих з рівня техніки, за структурою, фармакологічною активністю та/або фармакологічною ефективністю. Було встановлено, що сполуки за даним винаходом

діють сприятливим чином не тільки з погляду їх здатності інгібувати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), але й через їх підвищену здатність інгібувати реплікацію мутантних штамів, зокрема штамів, що стали резистентними до комерційно доступних лікарських засобів (тобто так званих штамів ВІЛ із моно- або полірезистентністю до лікарських засобів).

Таким чином, відповідно до одного аспекту, даний винахід відноситься до сполуки формули



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

$-a^1=a^2-a^3=a^4$  - 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)

$-b^1-b^2-b^3$  - являє собою бівалентний радикал формули

$-CH_2-CH_2-CH_2-$  (b-1)

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

m дорівнює 0, 1, 2, 3;

q дорівнює 0, 1 або 2;

r дорівнює 1 або 2;

R 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;

кожен  $R^2$  незалежно являє собою гідрокси; галоген;  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)R^6$ ;  $C_{3-7}$  циклоалкіл;  $C_{2-6}$  алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано;  $C_{2-6}$  алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано;  $C_{1-6}$  алкілоксикарбоніл; карбоксил; ціано; нітро;  $NR^{13}R^{14}$ ; полігалогенметил; полігалогенметилтіо;  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$  або радикал формули



в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $CR^6$ ; та

$A_2$  являє собою NH, O, S або  $NR^6$ ;

$X_1$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$  алкандііл,  $-CHOH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ,  $-NR^{13}$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)-NR^{13}$ ,  $-X_2-C_{1-4}$  алкандііл- або  $-C_{1-4}$  алкандііл- $X_2$ ;

$X_2$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ;

$R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$  алкіл,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $-CH=N-NH-$ ,  $-C(=O)-R^{16}$ ,  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  алкіл,  $R^7$  або  $-X_3-R^7$ ; або  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкілу або  $R^7$ , та на додаток до зазначеного переліку замісників два гемінальних атоми водню зазначеного  $C_{1-6}$  алкілу можуть також бути замінені на  $C_{2-5}$  алкандіілом, утворюючи, таким чином, спіро-кільце;  $C_{1-6}$  алкілокси  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкілу або  $R^7$ ;  $C_{2-6}$  алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкілу або  $R^7$ ;  $C_{1-6}$  алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, ціано,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкілу або  $R^7$ ;

$X_3$  являє собою  $-NR^5$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ,  $-X_2-C_{1-4}$  алкандііл-,  $-C_{1-4}$  алкандііл- $X_{2a}$ -,  $-C_{1-6}$  алкандііл- $X_{2b}-C_{1-6}$  алкандііл-,  $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$  алкандііл-; де

$X_{2a}$  являє собою  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ; та

$X_{2b}$  являє собою  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ;

$R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  алкеніл,  $C_{1-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{1-6}$  алкілокси, ціано, нітро, полігалоген  $C_{1-6}$  алкіл, полігалоген  $C_{1-6}$  алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$  алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$  алкілкарбоніл, форміл,  $-NR^{13}R^{14}$  або  $R^7$ ;

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

$R^6$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл,  $NR^{13}R^{14}$  або полігалоген  $C_{1-4}$  алкіл;

$R^7$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$  алкілу, гідрокси  $C_{1-6}$  алкілу, аміно  $C_{1-6}$  алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$  алкіл)аміно  $C_{1-6}$  алкілу, формілу,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-6}$  алкілокси,  $C_{1-6}$  алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$  алкілітіо, ціано, нітро, полігалоген  $C_{1-6}$  алкілу, полігалоген  $C_{1-6}$  алкілокси, амінокарбонілу,  $-CH(=N-O-R^8)$ ,  $R^{7a}$ ,  $-X_3-R^{7a}$  або  $R^{7a}-C_{1-4}$  алкілу;

$R^{7a}$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений

або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-CH(=N-O-R^8)$ ;

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

$R^9$  та  $R^{10}$ , кожен незалежно являє собою водень; гідрокси;  $C_{1-6}$ алкіл;  $C_{1-6}$ алкілокси;  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-CH(=NR^8)$  або  $R^7$ , де кожна зі згаданих вище  $C_{1-6}$ алкільних груп може бути необов'язково та незалежно заміщена одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно обраний з гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілокси, гідроксі $C_{1-6}$ алкілокси, карбоксилу,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу, ціано, іміно,  $NR^{13}R^{14}$ , полігалогенметилу, полігалогенметилокси, полігалогенметилтіо,  $-S(O)_pR^8$ ,  $-NH-S(=O)_pR^8$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^8$ ,  $-C(=NH)R^8$ ,  $R^7$ ; або

$R^9$  та  $R^{10}$ , взяті разом, можуть утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули

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

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

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

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

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

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

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

$R^{11}$  являє собою ціано;  $C_{1-4}$ алкілкарбоніл;  $C_{1-4}$ алкілоксикарбоніл;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ; або  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкілокси, ціано,  $NR^{13}R^{14}$  або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

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

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

$R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^{16}$  являє собою  $R^7$  або  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

$R^{17}$ , якщо присутній, кожен незалежно являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену;  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або галогену; та, якщо можливо,  $R^{17}$  може також бути

приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ ; де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, галогеном, нітро;

$Q$  являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, полігалоген $C_{1-6}$ алкіл,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$  або  $-NR^9R^{10}$ ;  $Z$  являє собою  $C-Y$ , де

$Y$  являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоніл, ціано, нітро,  $NR^{13}R^{14}$ , полігалогенметил, полігалогенметилокси, полігалогенметилтіо,  $-S(=O)_pR^8$ ,  $-NH-S(=O)_pR^8$ ,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}$ алкандііл)- $CO-N(R^8)_2$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)-NH-R^8$ ,  $-C(=NH)R^8$ , арил або  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано або  $-C(=O)R^8$ ;

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл $NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $R^7$  або  $-X_3R^7$ ;

$He$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система необов'язково може бути заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно $C_{1-6}$ алкілу, формілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-CH(=N-O-R^8)$ .

Термін « $C_{1-4}$ алкіл», що використовується у даному описі вище або далі при позначенні групи або частини групи, відноситься до насичених вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл; термін « $C_{1-6}$ алкіл» при позначенні групи або частини групи відноситься до насичених вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, таких як групи, визначені терміном « $C_{1-4}$ алкіл», а також пентил, гексил, 2-метилбутіл та т.п.; термін « $C_{1-6}$ алкіл» при позначенні групи або частини групи відноситься до насичених вуглеводневих радикалів, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю, таких як етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, пентил, гексил, 2-метилбутіл та т.п.; термін « $C_{1-4}$ алкандііл» відноситься до бівалентних насичених вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, таких як метилен, 1,2-

етандііл або 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл або 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл або 1,4-бутиліден та т.п.; термін «C<sub>3-7</sub>циклоалкіл» є загальним для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; термін «C<sub>2-6</sub>алкеніл» відноситься до вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю та які містять подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл та т.п.; термін «C<sub>2-6</sub>алкініл» відноситься до вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю та які містять потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл та т.п.

В ряді прикладів радикали C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл або C<sub>2-6</sub>алкініл можуть бути замісниками одним або декількома замісниками. В тому випадку, коли можлива присутність 1, 2, 3, 4, 5, 6 та більше замісників, їх кількість обмежується кількістю атомів вуглецю та ступенем ненасиченості вуглеводневого радикалу. Радикали C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл або C<sub>2-6</sub>алкініл переважно є замісниками та містять до 3 замісників.

Моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений карбоцикл являє собою циклічну систему, що містить 1, 2 або 3 цикли, причому зазначена циклічна система містить тільки атоми вуглецю та містить тільки одинарні зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений карбоцикл являє собою циклічну систему, яка містить 1, 2 або 3 цикли, причому зазначена циклічна система складається тільки з атомів вуглецю та включає, принаймні, один подвійний зв'язок за умови, що циклічна система не є ароматичною циклічною системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний карбоцикл являє собою ароматичну циклічну систему, яка містить 1, 2 або 3 цикли, причому зазначена циклічна система складається тільки з атомів вуглецю; термін «ароматичний» добре відомий кваліфікованому фахівцю в даній галузі техніки та відноситься до циклічно спряжених систем з 4n+2 електронами, тобто 6, 10, 14 та т.д. π-електронами (правило Хюкеля); моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений гетероцикл являє собою циклічну систему, яка містить 1, 2 або 3 цикли та яка містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з атомів O, N або S, причому зазначена циклічна система містить тільки одинарні зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений гетероцикл являє собою циклічну систему, яка містить 1, 2 або 3 цикли та яка містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з атомів O, N або S, та яка містить, щонайменше, один подвійний зв'язок за умови, що циклічна система не є ароматичною циклічною системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний гетероцикл являє собою ароматичну циклічну систему, яка містить 1, 2 або 3 цикли та яка містить, щонайменше, один гетероатом, обраний з атомів O, N або S.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених

карбоциклів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[4,2,0]октаніл, циклононаніл, циклодеканіл, декагідронафталеніл, тетрадекагідроантраценіл та подібні. Переважними є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил; більш переважними є циклопентил, циклогексил, циклогептил.

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних частково насичених карбоциклів є циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, біцикло[4,2,0]октеніл, циклононеніл, циклодеценіл, октагідронафталеніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-октагідроантраценіл та подібні. Переважними є циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл.

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

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених гетероциклів є тетрагідрофураніл, піролідініл, діоксоланіл, імідазолідініл, тiazолідініл, тетрагідротієніл, дигідрооксазоліл, ізотіазолідініл, ізоксазолідініл, оксадіазолідініл, триазолідініл, тіадіазолідініл, піразолідініл, піперидиніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіразиніл, діоксаніл, морфолініл, дитаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тританіл, декагідрохінолініл, октагідроіндоліл та подібні. Переважними є тетрагідрофураніл, піролідініл, діоксоланіл, імідазолідініл, тiazолідініл, дигідрооксазоліл, триазолідініл, піперидиніл, діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл.

Особливо переважними є тетрагідрофураніл, піролідініл, діоксоланіл, піперидиніл, діоксаніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл.

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

Конкретними прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних ароматичних гетероциклів є азетил, оксетиліденіл, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хінолізиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, бензопіраніл, піролопіридиніл, тієнопіридиніл, фулопіридиніл, ізотіазолопіридиніл, тiazолопіридиніл,



ізоксазоліпіридил, оксазоліпіридил,  
піразоліпіридил, імідазоліпіридил, піролопіразиніл,  
тієнопіразиніл, фуроспіразиніл, ізотіазоліпіразиніл,  
тіазоліпіразиніл, ізоксазоліпіразиніл,  
оксазоліпіразиніл, піразоліпіразиніл,  
імідазоліпіразиніл, піролопіримідиніл,  
тієнопіримідиніл, фуроспіримідиніл,  
ізотіазоліпіримідиніл, тіазоліпіримідиніл,  
ізоксазоліпіримідиніл, оксазоліпіримідиніл,  
піразоліпіримідиніл, імідазоліпіримідиніл,  
піролопіридазиніл, тієнопіридазиніл,  
фуроспіридазиніл, ізотіазоліпіридазиніл,  
тіазоліпіридазиніл, ізоксазоліпіридазиніл,  
оксазоліпіридазиніл, піразоліпіридазиніл,  
імідазоліпіридазиніл, оксадіазоліпіридил,  
тіадіазоліпіридил, триазоліпіридил,  
оксадіазоліпіразиніл, тіадіазоліпіразиніл,  
триазоліпіразиніл, оксадіазоліпіримідиніл,  
тіадіазоліпіримідиніл, триазоліпіримідиніл,  
оксадіазоліпіридазиніл, тіадіазоліпіридазиніл,  
триазоліпіридазиніл, імідазооксазоліл,  
імідазотіазоліл, імідазоімідазоліл,  
ізоксазолотриазиніл, ізотіазолотриазиніл,  
піразолотриазиніл, оксазолотриазиніл,  
тіазолотриазиніл, імідазотриазиніл,  
оксадіазолотриазиніл, тіадіазолотриазиніл,  
триазолоіриазиніл, карбазоліл, акридиніл,  
феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібні.

Переважаючими ароматичними гетероциклами є моноциклічні або біциклічні ароматичні гетероцикли. Моноциклічними, біциклічними або трициклічними ароматичними гетероциклами, що представляють інтерес, є піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензимидазоліл, індазоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, фталазиніл, хіноксалиніл, хіназолініл, бензопіраніл, піролопіридил, тієнопіридил, фуроспіридил, ізотіазоліпіридил, тіазоліпіридил, ізоксазоліпіридил, оксазоліпіридил, піразоліпіридил, імідазоліпіридил, піролопіразиніл, тієнопіразиніл, фуроспіразиніл, ізотіазоліпіразиніл, тіазоліпіразиніл, ізоксазоліпіразиніл, оксазоліпіразиніл, піразоліпіразиніл, імідазоліпіразиніл, піролопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фуроспіримідиніл, ізотіазоліпіримідиніл, ізоксазоліпіримідиніл, піразоліпіримідиніл, оксадіазоліпіридил, тіадіазоліпіридил, триазоліпіридил, оксадіазоліпіразиніл, тіадіазоліпіразиніл, триазоліпіразиніл, оксадіазоліпіримідиніл, тіадіазоліпіримідиніл, триазоліпіримідиніл, карбазоліл, акридиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібні.

Ароматичними гетероциклами, що представляють особливий інтерес, є піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл,

тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензимидазоліл, індазоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, фталазиніл, хіноксалиніл, хіназолініл та подібні.

Термін (=O), що використовується у даному описі вище, утворює карбонільний фрагмент, коли група приєднана до атому вуглецю, сульфоксидний фрагмент, коли група приєднана до атому сірки, та сульфонільний фрагмент, коли дві зазначені групи приєднані до атому сірки.

Термін «галоген» є загальним для фтору, хлору, бром та йоду. Термін «полігалогенметил», що використовується у даному описі при позначенні групи або частини групи, відноситься до моно- або полігалогензаміщеного метилу, зокрема, метилу з одним або декількома атомами фтору, наприклад, диформетилу або триформетилу; термін «полігалогенC<sub>1-4</sub>алкіл» або «полігалогенC<sub>1-6</sub>алкіл», як група або частина групи, означає моно- або полігалогензаміщений C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, наприклад, групи, наведені у визначенні терміну «галогенметил», 1,1-дифторетил та т.п. У випадку, коли до алкільної групи у визначенні полігалогенметилу, полігалогенC<sub>1-4</sub>алкілу або полігалогенC<sub>1-6</sub>алкілу приєднано більше, ніж один атом галогену, вони можуть бути однаковими або різними.

Мається на увазі, що термін «гетероцикл» у визначенні R<sup>7</sup> або R<sup>7a</sup> включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Карбоцикл або гетероцикл у визначенні R<sup>7</sup> або R<sup>7a</sup> може бути приєднаний до залишку молекули формули (I) через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або гетероатом, крім випадків, визначених конкретно. Таким чином, наприклад, коли гетероциклом є імідазоліл, він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл та т.п., або коли карбоциклом є нафталеніл, він може являти собою 1-нафталеніл, 2-нафталеніл та т.п.

Якщо будь-яка перемінна (наприклад, R<sup>7</sup>, гетероатом, X<sub>2</sub>) зустрічається більше одного разу в будь-якому компоненті, кожне визначення є незалежним.

Лінії, проведені від замісників у кільцеві системи, показують, що зв'язок може бути і приєднаний до будь-якого з підходящих атомів циклу.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) являють собою солі, в яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, незалежно від того є вони фармацевтично прийнятними чи ні, входять в обсяг даного винаходу.

Мається на увазі, що термін «фармацевтично прийнятні адитивні солі», згаданий вище, включає

терапевтично активні нетоксичні форми адитивних солей кислот, що можуть утворювати сполуки формули (I). Останні можуть бути звичайно отримані обробкою основної форми підходящими кислотами, такими як неорганічні кислоти, наприклад, галогенводневі кислоти, зокрема, хлороводнева кислота, бромоводнева та т.п.; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота та т.п.; або органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксіоцтова кислота, 2-гідроксипропанова кислота, 2-оксопропанова кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, циклогексансульфамінова кислота, 2-гідроксибензойна кислота, 4-аміно-2-гідроксибензойна кислота та т.п. І навпаки, сольова форма може бути перетворена у форму вільної основи обробкою лугом.

Сполуки формули (I), що містять кислотні протони, можуть бути перетворені в терапевтично активні нетоксичні адитивні форми солей металів або аміну обробкою підходящими органічними та неорганічними основами. Підходящі основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та т.п., солі з органічними основами, наприклад, з первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такі як солі метиламіну, етиламіну, пропіламіну, ізопропіламіну, чотирьох ізомерів бутиламіну, диметиламіну, діетиламіну, діетаноламіну, дипропіламіну, діізопропіламіну, ди-н-бутиламіну, піролідину, піперидину, морфоліну, триметиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, хінуклідину, піридину, хіноліну та ізохіноліну, бензатину, N-метил-D-глюкаміну, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу, гідрабітаміну та солі з амінокислотами такими, як, наприклад, аргінін, лізин та т.п. І навпаки, сольова форма може бути перетворена обробкою кислотою у форму вільної кислоти.

Термін «адитивна сіль» також включає гідрати та адитивні форми з розчинником (сольвати), що можуть утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти та т.п.

Термін «четвертинний амін», що використовується вище, відноситься до четвертинних амонієвих солей, які сполуки формули (I) можуть утворювати при взаємодії між основним азотом сполуки формули (I) та підходящим кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилгалогенід або арилалкілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Можуть використовуватися і інші реагенти з групою, що легко відщеплюється, такі як алкілтрифторметансульфонати,

алкілметансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін містить позитивно заряджений атом азоту. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат та ацетат. Обраний протиіон може вводитися з використанням іонно-обмінних смол.

Мається на увазі, що N-оксидні форми представлених сполук включають сполуки формули (I), де один або кілька третинних атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду.

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

Термін «стереохімічно ізомерні форми», що використовується вище, включає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I) та їх N-оксиди, адитивні солі, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. За винятком особливо згаданих або зазначених випадків, хімічне позначення сполук включає суміш всіх можливих стереоізомерних форм, причому зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури, а також кожен з індивідуальних ізомерних форм формули (I) та їх N-оксидів, солей, сольватів або четвертинних амінів, власне кажучи вільну, тобто яка містить менше 10%, переважно менше 5%, особливо переважно менше 2% та найбільш переважно 1% інших ізомерів. Таким чином, коли сполуку формули (I) описано, наприклад, як (E), це означає, що сполука, власне кажучи, вільна від (Z) ізомеру.

Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково)насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E (entgegen) або Z (zusammen)-стереохімію при зазначеному подвійному зв'язку. Терміни «цис-», «транс-», «R», «S», «E» та «Z» добре відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Зрозуміло, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) включені в межі даного винаходу.

Для деяких сполук формули (I), їх проліків, N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів або комплексів металів, а також проміжних продуктів, що використовуються при їх одержанні, абсолютна стереохімічна конфігурація експериментально не визначена. В цих випадках стереоізомерна форма, що була виділена першою, позначається як «A», а друга позначається як «B» без додаткової вказівки фактичної стереохімічної конфігурації. Проте зазначені стереоізомерні форми «A» та «B» можуть однозначно характеризуватися, наприклад, їх оптичним обертанням, коли «A» та «B» мають енантіомерні відмінності. Кваліфікований фахівець може визначити абсолютну конфігурацію таких сполук, використовуючи відомі методи, такі як, наприклад, рентгенографія. Коли «A» та «B» являють собою

стереоізомерні суміші, вони можуть бути розділені, та відповідні перші виділені фракції позначаються як «A1» та «B1», а другі як «A2» та «B2» без додаткової вказівки фактичної стереохімічної конфігурації.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в таутомерній формі. Мається на увазі, що такі форми, хоча конкретно і не зазначені в представлений вище формулі, але включені в межі даного винаходу.

Мається на увазі, що термін «сполуки формули (I)», що використовується у даному описі, включає їх N-оксиди, солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють сполуки формули (I), що є стереохімічно чистими.

В усіх попередніх або подальших випадках згадка про те, що кожний із замісників може бути незалежно обраний з переліку множини визначень, таких як, наприклад, для  $R^9$  та  $R^{10}$ , маються на увазі всі хімічно можливі комбінації або комбінації, що забезпечують хімічно стабільні молекули.

Підгрупи сполук формули (I), що представляють інтерес, складають сполуки, в яких застосовується одне або декілька з обмежень (a) - (v):

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

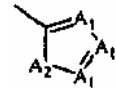
$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (a-1)

(b) n дорівнює 0, 1, 2, 3;

(c) m дорівнює 0, 1 або 2;

(d)  $R^1$  являє собою водень; форміл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

(e) кожен  $R^2$  незалежно являє собою гідрокси, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл,  $\text{C}_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано,  $\text{C}_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену або ціано,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно( $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміно, ді( $\text{C}_{1-6}$ алкіл)аміно, полігалогенметил, полігалогенметилтіо,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$  або радикал формули



(c)

в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $\text{CR}^6$ ; та

$A_2$  являє собою NH, O, S або  $\text{NR}^6$ ;

(f)  $X_1$  являє собою  $-\text{NR}^5$ -,  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкандііл,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ -,  $-\text{NR}^{13}$ -,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ алкандііл- або  $-\text{C}_{1-4}$ алкандііл- $\text{X}_2$ -;

(g)  $X_2$  являє собою  $-\text{NR}^5$ -,  $-\text{O}-$ ;

(h)  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{NR}^{13}$ -,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$ -,  $-\text{X}_3-\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з ціано,  $\text{R}^7$  або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9$ -,  $\text{C}_{2-6}$ алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену,

ціано,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9$  або  $\text{R}^7$ ; або  $\text{C}_{2-6}$ алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, ціано,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9$  або  $\text{R}^7$ ;

(i)  $X_3$  являє собою  $-\text{NR}^5$ -,  $-\text{NH}-\text{NH}-$ ,  $-\text{N}=\text{N}-$ ,  $-\text{O}-$  або  $-\text{S}-$ ;

(j)  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{2-6}$ алкеніл,  $\text{C}_{2-6}$ алкініл,  $\text{C}_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкіл, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкілокси,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл,  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбоніл, форміл,  $-\text{NR}^{13}$  або  $\text{R}^7$ ;

(k)  $R^5$  являє собою водень; форміл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбоніл;  $\text{C}_{1-6}$ алкіл або  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

(l)  $R^6$  являє собою  $\text{C}_{1-4}$ алкіл,  $\text{NR}^{13}$  або полігалоген $\text{C}_{1-4}$ алкіл;

(m) R являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна з зазначених "карбоциклічних або гетероциклічних-кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, гідроксі $\text{C}_{1-6}$ алкілу, аміно $\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбоїлу,  $\text{C}_{1-6}$ алкілокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкілу, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

(n)  $R^8$  являє собою водень,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл або арил $\text{C}_{1-4}$ алкіл;

(o)  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень;  $\text{C}_{1-6}$ алкіл;  $\text{C}_{1-6}$ алкілокси;  $\text{C}_{1-6}$ алкіл карбоніл або  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбоніл;

(p)  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень або  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,

(q)  $R^{15}$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,

(r)  $R^{17}$  являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$  або галогеном;  $\text{C}_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $\text{C}_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -, та, якщо можливо,  $\text{R}^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-\text{b}^1-\text{b}^2-\text{b}^3$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $\text{R}^{17}$  являє собою  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{N}-\text{R}^{15}$ ,  $=\text{N}-\text{R}^7$ ,  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{15}$ ,  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^7$ ,  $=\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $=\text{CH}-\text{R}^7$  або  $=\text{CH}-\text{R}^{15}$ ; де  $=\text{CH}_2$  необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, галогеном, нітро;

(s) Q являє собою водень,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл або  $-\text{NR}^9$ ;

(t) Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл,  $\text{C}_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $\text{NR}^{13}$ -, полігалогенметилокси,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^8$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}$ алкандііл)- $\text{CO}-\text{N}(\text{R}^8)_2$ ; або Y являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ;

(u) арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, гідроксі $\text{C}_{1-6}$ алкілу,  $\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{NR}^{13}$ -,  $\text{C}_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ алкілокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $\text{C}_{1-6}$ алкілтіо, ціано, нітро, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкілу, полігалоген $\text{C}_{1-6}$ алкілокси,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$ -,  $\text{R}^7$  або  $-\text{X}_3-\text{R}^7$ ;

(v) Het являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

Підгрупу сполук, що представляють особливий інтерес, складають сполуки формули (I), в яких застосовуються всі зазначені вище обмеження (a) - (v).

Підгрупи сполук формули (I), що представляють додатковий інтерес, складають сполуки, в яких застосовується одне або декілька із зазначених вище обмежень (a) та (v), а також одне або декілька із представлених далі обмежень (a') - (v'):

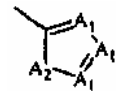
(a')  $-a^1=a^2=a^3=a^4$  являє собою бівалентний радикал формули  $-CH=CH-CH=CH-$  (a-1)

(b') n дорівнює 1 або 2;

(c') m дорівнює 1 або 2;

(d')  $R^1$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(e') кожен  $R^2$  незалежно являє собою гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)R^6$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно,  $-S(=O)_pR^6$ ,  $-NH-S(=O)_pR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-C(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)R^6$ ,  $-C(=NH)R^6$  або радикал формули



(c)

в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $CR^6$ , та не більше двох  $A_1 \in N$ ;

$A_2$  являє собою NN, O, S або  $NR^6$ ;

(f')  $X_1$  являє собою  $-NR^5$ -,  $-NH-NH$ -,  $-N=N$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -,  $C_{1-4}$ алкандііл,  $-CHOH$ -,  $-NR^{13}-C(=O)$ -,  $-C(=O)-NR^{13}$ -,  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл- або  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_2$ -;

(g')  $X_2$  являє собою  $-NR^5$ -,  $-O$ -;

(h')  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $-X_3-R^7$ ;  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з ціано,  $R^7$  або  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, ціано або  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ , або  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, ціано,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;

(i')  $X_3$  являє собою  $-NR^5$ - або  $-O$ -;

(j')  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніл, форміл,  $-NR^{13}R^{14}$ ;

(k')  $R^5$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(l')  $R^6$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл;

(m')  $R^7$  являє собою будь-який з конкретних моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних карбоциклів або моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних гетероциклів, конкретно зазначених у даному описі, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

(n')  $R^8$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

(o')  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

(p')  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень або  $C_{1-6}$ алкіл;

(q')  $R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

(r')  $R^{17}$  являє собою ціано, галоген, гідрокси,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, необов'язково заміщений ціано або  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ; та, якщо можливо,  $R^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=O$ ,  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ ; де  $=CH_2$  необов'язково може бути заміщений ціано;

(s') Q являє собою водень,  $C_{1-4}$ алкіл або  $-NR^9R^{10}$ ;

(t') Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $NR^{13}R^{14}$ , полігалогенметилокси,  $-NH-SO_2-R^8$ ,  $-NH-SO_2-(C_{1-4}$ алкандііл)-CO-N( $R^6$ ) $_2$ ;

(u') арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;

(v') Het являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, конкретно зазначений у даному описі, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

Особливу підгрупу сполук формули (I) представляють сполуки, в яких застосовуються всі обмеження (a') - (v'), описані вище.

Особливий інтерес представляють будь-які підгрупи сполук формули (I), в яких необов'язково застосовуються одне або декілька з описаних вище обмежень (a) - (v) або обмежень (a') - (v'), а також одне або більше обмежень (a'') - (v'')

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

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

(b") n дорівнює 1;

(c") m дорівнює 1;

(d")  $R^1$  являє собою водень; метил;

(e")  $R^2$  являє собою галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, неонов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкеніл, неонов'язково заміщений ціано,  $C_{2-6}$ алкініл, неонов'язково заміщений ціано,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, аміно, моно( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно;

(f")  $X_1$  являє собою  $-\text{NR}^5-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$ ;

(h")  $R^3$  являє собою водень, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений ціано;  $C_{2-6}$ алкеніл, заміщений ціано; або  $C_{2-6}$ алкініл, заміщений ціано;

(j")  $R^4$  являє собою галоген, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $2_6$ алкініл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано, нітро,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

(k")  $R^5$  являє собою водень;  $C_{1-6}$ алкіл;

(m")  $R^7$  являє собою будь-який з конкретних моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних карбоциклів або моноциклічних або біциклічних частково насичених або ароматичних гетероциклів, конкретно зазначених у даному описі, де кожна з зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем неонов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси або амінокарбонілу;

(n")  $R^8$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

(o")  $R^9$  та  $R^{10}$  кожен незалежно являє собою водень;

(p")  $R^{13}$  та  $R^{14}$  кожен незалежно являє собою водень;

(q")  $R^{15}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, неонов'язково заміщений ціано;

(r")  $R^{17}$  являє собою ціано,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, неонов'язково заміщений ціано,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкеніл, неонов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;  $C_{2-6}$ алкініл, неонов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ; та, якщо можливо,  $R^{17}$  може також бути приєднаний до фрагмента  $-b^1-b^2-b^3-$  за допомогою подвійного зв'язку, при цьому  $R^{17}$  являє собою  $=\text{O}$ ,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{N}-\text{R}^{15}$ ,  $=\text{N}-\text{R}^7$ ,  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{15}$ ,  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^7$ ,  $=\text{CH}_2$ ,  $=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $=\text{CH}-\text{R}^7$  або  $=\text{CH}-\text{R}^{15}$ ; де  $=\text{CH}_2$  неонов'язково може бути заміщений ціано;

(s") Q являє собою водень або  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;

(t") Y являє собою водень, гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкілокси, ціано,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^8$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}\text{KaHflim})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^8)_2$ ;

(u") арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро;

(v") Het являє собою моноциклічний або біциклічний частково насичений або ароматичний гетероцикл, конкретно зазначений у даному описі, в якому кожна з зазначених гетероциклічних кільцевих систем неонов'язково може бути заміщена одним, двома або трьома замісниками, кожний з яких незалежно обраний з галогену, гідрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкілу, гідроксі $C_{1-6}$ алкілу, аміно $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкіл карбонілу,  $C_{1-6}$ алкілокси,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілтію, ціано, нітро, полігалоген $C_{1-6}$ алкілу, полігалоген $C_{1-6}$ алкілокси.

Особливу підгрупу сполук формули (I) представляють сполуки, в яких застосовуються всі обмеження (a") - (v"), описані вище.

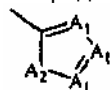
Особливі групи сполук складають також сполуки формули (I), для яких застосовуються одна або більше з наступних умов:

(a-1) m дорівнює 0, 1 або 2, зокрема, 1 або 2, більш конкретно 2; та де замісники  $R^4$  знаходяться в орто-положенні щодо фрагмента  $X_1$ ;

(a-2)  $X_1$  зв'язаний з одним з атомів вуглецю в мета-положенні до атомів вуглецю, що є загальним для обох кілець біциклічної системи, з якою зв'язаний  $X_1$ ;

(a-3) якщо є прийнятним, n дорівнює 0; або, якщо є прийнятним, n дорівнює 1, та замісник  $R^2$  знаходиться в положенні 4 (пара-положення) відносно  $\text{NR}^1$ -лінкера;

(a-4)  $R^2$  являє собою гідрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкіл, неонов'язково заміщений ціано або  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, неонов'язково заміщений одним або декількома атомами галогенів або ціано,  $C_{2-6}$ алкініл, неонов'язково заміщений одним або декількома атомами галогенів або ціано,  $C_{1-6}$ алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміно, полігалогенметил, полігалогенметилтію,  $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$  або радикал формули



(c)

в якій кожен  $A_1$  незалежно являє собою N, CH або  $\text{CR}^6$ ; та

$A_2$  являє собою NH, O, S або  $\text{NR}^6$ .

(a-5) R являє собою водень,  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, неонов'язково заміщений ціано.

Переважаю є підгрупа, в якій  $R^2$  являє собою ціано, та  $R^1$  являє собою водень.

Також цікаву групу сполук складають сполуки формули (I), для яких застосовуються одне або більше, переважно всі, з наступних обмежень:

(b-1) n дорівнює, щонайменше, 1, зокрема, 1; або n дорівнює 0;

(b-2)  $R^2$  являє собою ціано;

(b-3) m дорівнює 1, 2 або 3;

(b-4)  $R^4$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, особливо метил; галоген;

(b-5)  $X_1$  являє собою NH або O;

(b-6)  $R^1$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл.

Особливий інтерес представляють сполуки формули (I) або будь-які з визначених тут підгруп, в яких  $R^4$  являє собою галоген.

Також особливий інтерес представляють сполуки формули (I) або будь-які з визначених тут підгруп, в яких  $R^{17}$  являє собою галоген, ціано.

Іншу цікаву групу сполук представляють сполуки формули (I) або будь-які з визначених тут підгруп, в яких  $R^{17}$  являє собою оксо,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано,  $=N-O-C_{1-6}$ алкіларил, водень, оксо,  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений ціано або Het.

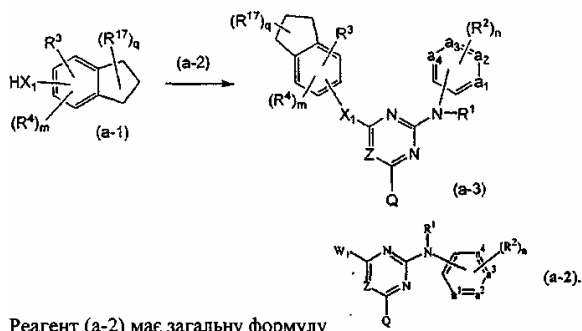
Додаткові підгрупи сполук відповідно до даного винаходу складають сполуки формули (I) або будь-які з визначених тут підгруп сполук формули (I), в яких один або більше  $C_{1-6}$ алкілів обмежені  $C_{1-4}$ алкілами, один або більш  $C_{1-4}$ алкілів обмежені  $C_{1-2}$ алкілами; один або більш  $C_{2-6}$ алкенілів обмежені  $C_{2-4}$ алкенілами; один або більш  $C_{2-6}$ алкінілів обмежені  $C_{2-4}$ алкінілами.

Додаткові підгрупи сполук відповідно до даного винаходу складають сполуки формули (I) або будь-які з визначених тут підгруп сполук формули (I), в яких один або більше з радикалів, що є (або містять) гетероциклами або карбоциклами, являють собою гетероцикли або карбоцикли, що конкретно визначені в даній заявці.

#### Синтез

Сполуки формули (I) можуть бути отримані різними шляхами, деякі з яких описані далі більш детально.

Звичайно сполуки формули (I) можуть бути отримані взаємодією індану (a-1) з похідним піримідину (a-2). Групи  $HX_1$  та  $W_1$  обрані таким чином, що утворюється сполучаючий фрагмент  $X_1$ .



Зокрема,  $W_1$  являє собою підходящу групу, що відходить, та  $X_1$  являє собою гетероатом. Прикладами підходящих груп, що відходять, у (a-2) є галоген, зокрема хлор та бром, тозилат, мезилат, трифлат та подібні групи. Для одержання сполук формули (I), в яких  $H_1$  є іншим, ніж гетероатом,  $-W_1$  та  $-X_1H$  можуть мати інші значення, що зазначені далі.

Перетворення (a-1) за допомогою (a-2) у (a-3) наведеній вище схемі особливо застосовують, якщо  $W_1$  являє собою групу, що відходить, та  $X_1$  являє собою гетероатом, такий як  $-NR^{13}$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл-. Дане перетворення є особливо підходящим у випадку, коли  $X_1$  являє собою  $-O-$ . У випадку, коли  $X_1$  являє собою  $S$ , він може бути зручно перетворений у відповідний сульфоксид або сульфон,

застосовуючи відомі в даній галузі методики окиснення.

Зазначену вище взаємодію звичайно здійснюють в присутності підходящого розчинника. Підходящими розчинниками є, наприклад, ацетонітрил, спирти, такі як, наприклад, етанол, 2-пропанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, полярні апротонні розчинники, такі як  $N,N$ -диметилформамід;  $N,N$ -диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон,  $[bmim]PF_6$ ; прості ефіри, такі як 1,4-діоксан, монометилловий ефір пропіленгліколю.

Коли  $X_1$  являє собою  $-C(=O)-$ , вихідну речовину (a-1), в якій група  $-X_1H$  являє собою групу реактиву Гріньєра ( $-Mg$ -галоген) або літій, піддають взаємодії з вихідною речовиною (a-2), в якій  $W_1$  являє собою складний ефір ( $-COO$ алкіл). Цей складний ефір можна також відновити до спирту, наприклад, за допомогою  $LiAlH_4$  та потім окиснити м'яким окисником, таким як  $MnO_2$ , до відповідного альдегіду, який далі піддають взаємодії з вихідною речовиною (a-1), в якій група  $-X_1H$  являє собою групу реактиву Гріньєра ( $-Mg$ -галоген) або літій. Сполуки, в яких  $-X_1-$  являє собою  $-C(=O)-$ , можна перетворити в  $-CHOH$ -аналогі за допомогою підходящої реакції відновлення, наприклад, з використанням  $LiAlH_4$ .

Якщо  $X_1$  являє собою  $C_{1-4}$ алкандііл, місток можна бути введений за допомогою реакції Гріньєра, наприклад, взаємодією вихідної речовини (a-1), в якій група  $-X_1H$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкандііл- $Mg$ -галоген, з реагентом (a-2), в якому  $W_1$  являє собою галоген, або навпаки. Якщо  $X_1$  являє собою метилен, то метиленову групу можна окиснити до групи  $-C(=O)-$  ( $X_1$  являє собою  $-C(=O)-$ ), наприклад, діоксидом селену. В свою чергу, групу  $-C(=O)-$  може бути відновлена підходящим гідридом, таким як  $LiAlH_4$ , до групи  $-CHOH$ .

Коли  $X_1$  являє собою  $-NR^{13}-C(=O)-$  або  $-C(=O)-NR^{13}$ , місток  $X_1$  може бути отриманий, використовуючи підходящу реакцію утворення амідного зв'язку, виходячи з проміжної сполуки (a-1), в якій  $-X_1H$  являє собою  $-NHR^{13}$ , та проміжної сполуки (a-2), в якій  $W_1$  представляє собою карбоксильну групу або її активну похідну, або навпаки, виходячи з проміжної сполуки (a-1), в якій  $-X_1H$  являє собою карбоксильну групу або її активну похідну, та проміжної сполуки (a-2), в якій  $W_1$  являє собою групу  $-NHR^{13}$ . Утворення амідного зв'язку може бути проведене відповідно до добре відомих методик, наприклад, активацією карбоксильної групи до групи карбонілхлориду або -броміду або з використанням підходящого зв'язуючого агента.

Коли  $X_1$  являє собою  $-X_2-C_{1-4}$ алкандііл-, проміжну сполуку (a-1), в якій  $-X_1H$  являє собою  $-X_1H$ , піддають взаємодії з проміжною сполукою (a-2), в якій  $W_1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкандііл- $W_2$ , в якому  $W_2$  являє собою підходящу групу, що відходить. Або коли  $-X_1$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкандііл- $X_2-$ , проміжну сполуку (a-1), в якій  $-X_1H$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкандііл- $W_2$ , в якому  $W_2$  являє собою підходящу групу, що відходить, піддають взаємодії з проміжною сполукою (a-2), в якій  $W_1$  являє собою  $-X_2H$ .

Містко вий зв'язок  $X_2$ , який є іншим, чим гетероатом (тобто  $X_2$  являє собою  $-C(=O)-$ ,  $-CHON-$ ), може бути отриманий відповідно до методик, що аналогічні методам, які використовуються для утворення лінкери  $X_1$ .

Коли  $X_1$  являє собою  $-NR^5-$ , взаємодію (а-1) з реагентом (а-2) звичайно проводять в нейтральних умовах або, переважно, у кислих умовах звичайно при підвищених температурах та при перемішуванні. Кислі умови можуть бути отримані додаванням відповідних кількостей підходящої кислоти або використанням кислих розчинників, наприклад, соляної кислоти, розчиненої в алканолі, такому як 1- або 2-пропанол, або в ацетонітрилі.

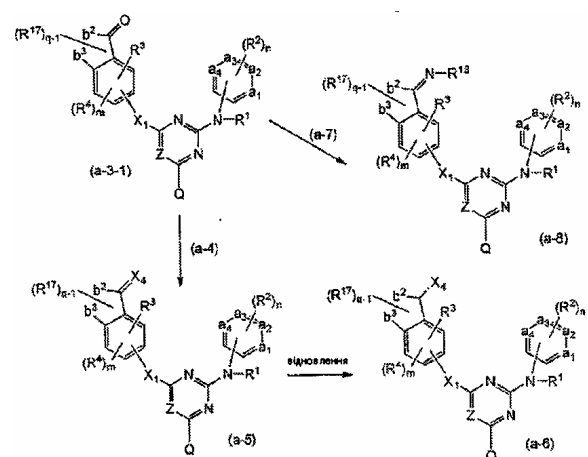
Описана вище реакція може бути проведена в присутності підходящого розчинника. Підходящими розчинниками є, наприклад, ацетонітрил, спирт, такий як, наприклад, етанол, 2-пропанол, 2-пропанол-HCl; N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон; 1,4-діоксан, монометилловий ефір пропіленгліколю. Переважно розчинником є 2-пропанол, 6н HCl у 2-пропанолі або ацетонітрил, особливо переважно ацетонітрил. Необов'язково, може бути присутнім гідрид натрію.

Коли  $X_1$  являє собою  $-O-$ , реакцію звичайно проводять наступним чином. Проміжну сполуку (а-1) спочатку піддають взаємодії з гідрідами в органічному розчиннику при перемішуванні при кімнатній температурі. Після цього до суміші додають розчинник, такий як N-метилпіролідинон, диметилацетамід або диметилформамід, з наступним додаванням реагенту (а-2). Звичайно реакційну суміш перемішують протягом ночі при підвищених температурах з одержанням сполуки (а-3).

Сполуки формули (а-3), що містять замісник  $R^{17}$ , який являє собою оксогрупу ( $=O$ ) (представлені структурою (а-3-1)), можуть бути використані як вихідні речовини для одержання сполук формули (I), які містять замісник  $R^{17}$ , що являє собою  $=N-R^{18}$ , де  $=N-R^{18}$  являє собою  $=NH$ ,  $=N-R^{15}$ ,  $=N-R^7$ ,  $=N-O-R^{15}$ ,  $=N-O-R^7$ , як визначено вище. В даному способі синтезу проміжний продукт (а-3-1) піддають взаємодії з реагентом (а-7) (реагент (а-7) має загальну формулу  $NH_3$ ,  $NH_2-R^{15}$ ,  $NH_2-R^7$ ,  $NH_2-O-R^{15}$ ,  $NH_2-O-R^7$ , зокрема  $Ar-C_{1-6}alkil-O-NH_2$ ) при підвищених температурах у спиртовому розчиннику в присутності основи для одержання сполуки формули (а-8).

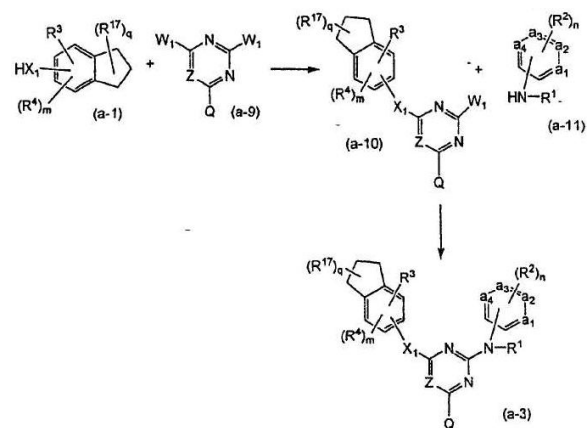
Аналогічно, сполуки формули (а-3-1) можуть бути використані як вихідні речовини для одержання сполук формули (I), що містять замісник  $R^{17}$ , який являє собою замісник  $=X$ , де  $=X$  являє собою  $=CH_2$ ,  $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $=CH-R^7$  або  $=CH-R^{15}$ , як визначено вище. Проміжний продукт (а-3) далі піддають взаємодії з реагентом (а-4) відповідно до реакції Вітига або реакції Вітига-Хорнера. У першому випадку реагент (а-4) являє собою реагент Вітига, такий як трифенілфосфонійлід, у другому випадку -реагент Вітига-Хорнера, зокрема, фосфонат, такий як, наприклад, реагент формули ді( $C_{1-6}alkiloksi$ )- $P(=O)-X_4$ , де  $X_4$  являє собою замісник  $R^{17}$ , що

може бути приєднаний до циклу за допомогою подвійного зв'язку (подвійний ексо-зв'язок). Реакцію Вітига-Хорнера звичайно проводять в присутності основи, переважно сильною основою, в апротонному органічному розчиннику при кімнатній температурі. Реакцію необхідно проводити протягом часу, достатнього для повноти її протікання, звичайно протягом ночі, для одержання сполуки (а-5). Останню сполуку можна далі піддавати взаємодії в спиртовому розчиннику у відновних умовах для одержання сполуки формули (а-6). Обидві реакції перетворення показані на представленій нижче схемі.



Оксогрупа в сполуках (а-3-1) може також знаходитися в інших положеннях у циклі, що містить замісник(и)  $R^{17}$ , перетворення аналогічного типу може призводити до одержання ізомерів положення (а-8), (а-5) та (а-6).

Сполуки формули (I) можуть також бути отримані як показано на схемі реакції, представленій нижче.



Індан формули (а-1) піддають взаємодії з піримідином формули (а-9), де замісники приймають значення, визначені в даному описі, та  $W_1$  являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, трифлат, тозилат, метилсульфоніл та т.п., з одержанням проміжного продукту (а-10). Дана реакція може бути проведена аналогічно тому, як показано вище для

реакції (а-1) з (а-2), особливо для різних можливих значень містка  $-X_1-$ . Коли це необхідно, група  $W_1$ , яка не впливає на перебіг даної реакції, може бути замінена попередником групи, що відходить, таким як функціональна група  $OH$ , яку на конкретній стадії реакції перетворюють в групу, що відходить, наприклад, перетворенням  $OH$  групи в галоген або взаємодією з підходящим реагентом, таким як  $POCl_3$ , тозилхлорид, мезилхлорид та т.п.

Кінцеві продукти (I) можуть бути отримані з вихідної речовини (а-10) взаємодією з амінозаміщеною ароматичною сполукою (а-11) за допомогою реакції арилування.

Підходящими розчинниками для взаємодії (а-1) з (а-9) та (а-10) з (а-11) є ефіри, наприклад, 1,4-діоксан, ТГФ, спирти, наприклад, етанол, пропанол, бутанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, пропіленглікольометилефір, апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, ДМФА, ДМА, 1-метил-2-піролідінон та т.п. Якщо необхідно, може бути додана основа. Підходящими основами для даної реакції є, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію,  $N,N$ -діетилетанамін, гідрокарбонат натрію, гідроксид натрію та т.п.

В даному та наступному способах одержання продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо це необхідно, можуть бути додатково очищені, використовуючи методи, які добре відомі в даній галузі техніки, такі як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія.

Сполуки формули (I) також можуть бути одержанні перетворенням сполук формули (I) одна в іншу відповідно до відомих реакцій перетворення груп.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені, у відповідні  $N$ -оксидні форми відповідно до відомих методик перетворення тривалентного азоту в  $N$ -оксидну форму. Зазначена реакція  $N$ -окиснення звичайно може бути проведена взаємодією вихідної сполуки формули (I) з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати надкислоти, такі як, наприклад, надбензойна кислота або галогензаміщена надбензойна кислота, наприклад, 3-хлорнадбензойна кислота, надалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Наприклад, сполука формули (I), в якій  $R^3$  містить ціано, може бути перетворена в сполуку формули (I), в якій  $R^3$  містить амінокарбоніл, взаємодією з  $HCOOH$  в присутності підходящої кислоти, такої як соляна кислота. Сполука формули (I), в якій  $R^3$  містить ціано, також може

бути перетворена в сполуку формули (I), в якій  $R^3$  містить тетразоліл, взаємодією з азидом натрію в присутності хлориду амонію та  $N,N$ -диметилацетаміду.

Сполуки формули (I), в яких  $R^3$  містить амінокарбоніл, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  містить ціано, в присутності підходящого дегідратуючого агента. Дегідратація може бути проведена відповідно до методик, що добре відомі кваліфікованому фахівцю, такі як методики, які описані в публікації ["Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" Richard C. Laroc, John Wiley & Sons, Inc., 1999, p.1983-1985], що включена в даний опис у вигляді посилання. В зазначеній публікації наведені різні підходящі реагенти, такі як, наприклад,  $SOCl_2$ ,  $HOSO_2NH_2$ ,  $CISO_2NCO$ ,  $Me_2CNSO_2NEt_3$ ,  $PhSO_2Cl$ ,  $TsCl$ ,  $P_2O_5$ ,  $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$ , складний поліфосфатний ефір,  $(Et)_2POP(OEt)_2$ ,  $(Et)_3PI_2$ , 2-хлор-1,3,2-діоксафосфолан, 2,2,2-трихлор-2,2-дигідро-1,3,2-діоксафосфолан,  $POCl_3$ ,  $PPh_3$ ,  $P(NCl_2)_3$ ,  $P(NEt_2)_3$ ,  $COCl_2$ ,  $NaCl.AlCl_3$ ,  $ClCOCOC$ ,  $ClCO_2Me$ ,  $Cl_3CCOC$ ,  $(CF_3CO)_2O$ ,  $Cl_3CN=CCl_2$ , 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин,  $NaCl.AlCl_3$ ,  $HN(SiMe_2)_3$ ,  $N(SiMe_2)_4$ ,  $LiAlH_4$  та т.п. Всі реагенти, перераховані в зазначеній публікації, включені в даний опис у вигляді посилання.

Сполуки формули (I), в яких  $R^3$  містить  $C_2$ -алкеніл, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  містить  $C_1$ -алкіл, відновленням в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад,  $H_2$ , в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою  $CH(OH)-R^{16}$ , можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою  $C(=O)-R^{16}$ , взаємодією з реагентом Джонса в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанол.

Сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою  $C(=O)-CH_2-R^{16a}$ , де  $R^{16a}$  являє собою ціано або амінокарбоніл, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою  $C(Cl)=CH-R^{16a}$ , взаємодією з  $POCl_3$ .

Сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений формілом, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений групою  $CH(=N-O-R^8)$ , взаємодією з  $NH_2OR^8$  в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, спирт, наприклад, етанол та т.п. Сполуки формули (I), в



яких  $R^3$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений групою  $CH(=N-O-R)$ , можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^3$  являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, заміщений групою  $CN$ , взаємодією з карбодіїмідом в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (1), в яких  $R^4$  являє собою нітро, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^4$  являє собою аміно, в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад,  $H_2$ , в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, нікель Ренея, та в присутності підходящого розчинника, такого як, спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (I), в яких  $R^1$  являє собою водень, можуть бути перетворені в сполуки формули (I), в яких  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ аліл, взаємодією з підходящим алкілюючим агентом, таким як, наприклад, йодо $C_{1-6}$ аліл, в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), що містять подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, можуть бути відновлені у відповідні сполуки з одинарним зв'язком, використовуючи методи каталітичного гідрювання. В даних способах використовується каталізатор з благородного металу. Таким відомим каталізатором є Pd. Паладієвий (Pd) каталізатор може являти собою гомогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , біс(добензилідинацетон)паладій, метало цикл тіометилфенілглутарамід паладію та т.п., або гетерогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад, паладій на вугіллі, паладій на оксидах металів, паладій на цеолітах.

Переважно, Pd каталізатор являє собою гетерогенний паладієвий каталізатор, більш переважно паладій на вугіллі (Pd/C). Pd/C є регенеруємим каталізатором, стабільним та відносно недорогим. Його можна легко відокремити (фільтруванням) з реакційної суміші, знижуючи таким чином ризик попадання незначної кількості Pd у кінцевий продукт. Застосування Pd/C також усуває необхідність застосування лігандів, таких як, наприклад, фосфінові ліганди, що є дорогими, токсичними та забруднюють синтезовані продукти.

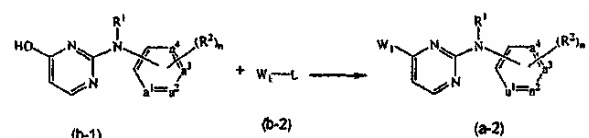
Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки в даному винаході можуть містити асиметричний атом вуглецю. Стереохімічно чисті ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних продуктів можуть бути отримані за допомогою відомих методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна

кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія та т.п. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей з підходящими розділяючими розчинниками, такими як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук за допомогою, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічними методами, наприклад, рідинною хроматографією та т.п.; та нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних продуктів та вихідних речовин, за умови, що реакції взаємодії відбуваються стереоспецифічно.

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

Деякі з проміжних продуктів та вихідних речовин є відомими сполуками та можуть бути отримані комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих методик, або деякі сполуки формули (I) або описані проміжні продукти можуть бути отримані відповідно до методик, що описані в публікаціях [WO 99/50250 та WO 00/27825].

Проміжні сполуки формули (a-2), де  $W_1$  являє собою групу, що відходить, можуть бути одержані взаємодією проміжної сполуки формули (b-1) з підходящим галогенуючим агентом, наприклад, N-бромсукцинимідом, N-хлорсукцинимідом,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$  або з підходящим агентом введення групи, що відходить, формули (b-2), в якій  $W_i$  являє собою групу, що відходить, та L являє собою частину агента введення групи, що відходить, такого як, наприклад,  $POCl_3$ , трифлілхлорид, тозилхлорид, мезилхлорид та подібні.



Дану взаємодію звичайно проводять у підходящому розчиннику, якщо потрібно, в присутності підходящої основи, наприклад, ацетату натрію, ацетату калію, N,N-діетилетанаміну, гідрокарбонату натрію, гідроксиду натрію та подібних.

Підходящими розчинниками в зазначеній вище реакції є, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилацетамід, іонні рідини, наприклад, [bmim]PF<sub>6</sub>, N,N-диметилформамід, вода, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон та подібні.

Сполуки формули (I), отримані описаними вище способами, можуть бути синтезовані у

вигляді суміші стереоізомерних форм, зокрема, у формі рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути розділені відомими методами розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми взаємодією з підходящою хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, та виділяють з них енантіомери за допомогою луку. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих вихідних речовин за умови, що реакція відбувається стереохімічно. Переважно, якщо необхідним є специфічний стереоізомер, зазначена сполука буде синтезована стереоспецифічними способами одержання. В таких способах будуть переважно застосовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

Кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що в способах, описаних вище, функціональні групи проміжних сполук можуть бути при необхідності заблокованими захисними групами.

Функціональні групи, які бажано захистити, включають гідрокси, аміно та карбоксильні групи. Підходящі захисні групи для гідрокси включають триалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Підходящі захисні групи для аміногрупи включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Підходящі захисні групи для карбоксильної групи включають Сі-валкільні або бензильні ефіри.

Захист та видалення захисту функціональних груп може здійснюватися до та після реакційної стадії.

Застосування захисних груп докладно описано в публікаціях ["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973); та "Protective Groups in Organic Synthesis" 2<sup>nd</sup> edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley Interscience (1991)].

Сполуки формули (I) виявляють антиретровірусні властивості (властивості інгібування ревертази), зокрема у відношенні вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що є етіологічним агентом синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) у людей. Вірус ВІЛ переважно інфікує Т-4 клітини людини та руйнує їх або змінює їх нормальну функцію, зокрема, координацію імунної системи. В результаті у інфікованого пацієнта завжди знижується кількість Т-4 клітин, що, крім того, функціонують патологічним чином. Таким чином, захисна імунна система не здатна боротися з інфекціями та новоутвореннями, та ВІЛ-інфікований суб'єкт звичайно вмирає від умовно-патогенних інфекцій, таких як пневмонія, або від злоякісних пухлин. Інші стани, пов'язані з ВІЛ інфекцією, включають тромбоцитопенію, саркому Капоши та інфекцію центральної нервової системи, що

характеризується прогресуючою демієлінізацією, що призводить до слабоумства, та таких симптомів, як прогресуюча дизартрія, атаксія та дезорієнтація. ВІЛ інфекція, крім того, також пов'язана з периферичною невропатією, прогресуючою генералізованою лімфаденопатією (PGL) та СНІД-асоційованим комплексом (ARC).

Сполуки за даним винаходом також виявляють активність у відношенні штамів ВІЛ, стійких до лікарських засобів (одного чи декількох), зокрема, у відношенні стійких до лікарських засобів (одного чи декількох) штамів "ВІЛ-1, точніше, сполуки за даним винаходом виявляють активність у відношенні штамів ВІЛ, особливо штамів ВІЛ-1, що мають набуту стійкість до одного або декількох відомих нуклеозидних інгібіторів ревертази. Відомі в даній галузі нуклеозидні інгібітори ревертази являють собою сполуки, відмінні від сполук за даним винаходом, та зокрема, комерційні нуклеозидні інгібітори ревертази. Сполуки за даним винаходом також мають незначну або не мають спорідненості до зв'язування з  $\alpha$ -1 кислотним глікопротеїном людини;  $\alpha$ -1 кислотний глікопротеїн не впливає або незначно впливає на анти-ВІЛ активність сполук за даним винаходом.

Завдяки антиретровірусним властивостям, особливо анти-ВІЛ властивостям та зокрема, анти-ВІЛ-1 активності, сполуки формули (I), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні адитивні солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми застосовують для лікування ВІЛ інфікованих пацієнтів та профілактики таких інфекцій. В загальному випадку сполуки за даним винаходом можуть застосовувати для лікування теплокровних тварин, інфікованих вірусами, життєдіяльність яких опосередковується або залежить від ферментної ревертази. Стани, для яких можна провести профілактику або лікування сполуками за даним винаходом, особливо стани, пов'язані з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, включають СНІД, СНІД-асоційований комплекс (ARC), прогресуючу генералізовану лімфаденопатію (PGL), а також хронічні захворювання центральної нервової системи, викликані ретровірусами, такі як, наприклад, ВІЛ-опосередковане слабоумство та розсіяний склероз.

Таким чином, ще в одному аспекті сполуки за даним винаходом, включаючи будь-яку їх підгрупу, визначену в даній заявці, можуть використовуватися як лікарські засоби при наведених вище станах. Зазначене застосування як лікарського засобу або способу лікування включає введення ВІЛ-інфікованим суб'єктам кількості сполуки, ефективною для боротьби зі станами, пов'язаними з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, особливо ВІЛ-1. Зокрема, сполуки формули (I) можуть використовуватися для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики ВІЛ інфекцій.

З погляду фармакологічних властивостей сполук формули (I) розроблений спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що

страждають від вірусних інфекцій, зокрема ВІЛ інфекцій, або спосіб профілактики вірусних інфекцій, зокрема ВІЛ інфекцій, у теплокровних тварин, включаючи людей. Зазначений спосіб включає введення теплокровній тварині, включаючи людей, переважно пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної адитивної солі, четвертинного аміну або можливої стереоізомерної форми.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Відповідно до ще одного аспекту, пропонується спосіб одержання фармацевтичної композиції, описаної вище, що включає змішування сполуки формули (I) з підходящим фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Сполуки за даним винаходом або їх будь-яка підгрупа можуть бути виготовлені в різних фармацевтичних формах, призначених для введення. Як підходящі композиції можна вказати всі композиції, які звичайно застосовують для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, поєднують в однорідну суміш з фармацевтично прийнятним носієм, що може приймати різні форми в залежності від форми препарату, бажаної для введення. Фармацевтичні композиції бажано являють собою одиничну дозовану форму, що підходять, зокрема, для введення перорально, ректально, підшкірно або за допомогою парентеральної ін'єкції. Наприклад, при одержанні композиції у вигляді дозованої форми для перорального введення може використовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти та т.п. - у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, зм'ягчуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезінтеграції та т.п. - у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки легкості введення таблетки та капсули представляють найбільш переважні одиничні дозовані форми для перорального прийому, в яких, зрозуміло, застосовуються тверді фармацевтичні носії. У композиціях для парентерального введення носій буде звичайно містити стерильну воду, щонайменше, значну частину, хоча може включатися й інші інгредієнти, наприклад, для сприяння розчиненню. Наприклад, можуть бути приготовлені розчини для ін'єкцій, в яких носій містить сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину та розчину глюкози. Можуть бути також приготовлені суспензії для ін'єкцій, при цьому можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендуючі агенти і т.п. Також можуть бути отримані препарати у твердій формі, призначені для перетворення,

безпосередньо перед використанням, у рідкі форми. У композиціях, що підходять для підшкірного введення, носій необов'язково містить агент, що підсилює проникання, та/або підходящий зволожуючий агент, необов'язково в сполученні з підходящими добавками будь-якої природи в невеликих кількостях, при цьому згадані добавки не здійснюють значної шкідливої дії на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшувати введення через шкіру та/або можуть бути корисними для одержання бажаних композицій. Згадані композиції можуть бути введені різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, у вигляді плямоподібних наліпок, у вигляді мазі.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути введені шляхом інгаляції або інсуфляції за допомогою способів та складів, що використовуються в даній галузі техніки для введення подібним способом. Таким чином, в цілому, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути введені в легені у вигляді розчину, суспензії або сухого порошку. Будь-яка система, розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошоків за допомогою пероральної або назальної інгаляції або інсуфляції, підходить для введення даних сполук.

Для поліпшення розчинності сполук формули (I) у композиції можуть бути включені підходящі інгредієнти, наприклад, циклодекстрини. Підходящими циклодекстринами є  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрини або їх прості ефіри та змішані прості ефіри, де одна або декілька гідроксильних груп ангідроглюкозних ланок циклодекстрину є заміщеними  $C_{1-6}$ алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, випадково метильований  $\beta$ -CD; гідроксі $C_{1-6}$ алкілом, зокрема гідроксіетилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбоксі $C_{1-6}$ алкілом, зокрема карбоксиметилом або карбоксіетилом;  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, зокрема ацетилом. Як комплексоутворюючі та/або солюбілізуючі агенти особливо варто згадати  $\beta$ -CD, випадково метильований  $\beta$ -CD, 2,6-диметил- $\beta$ -CD, 2-гідроксіетил- $\beta$ -CD, 2-гідроксіетил- $\beta$ -CD, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD та (2-карбоксиметокси)пропіл- $\beta$ -CD, зокрема, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -CD(2-HP- $\beta$ -CD).

Термін «змішаний простий ефір» відноситься до похідних циклодекстрину, в яких, щонайменше, дві гідроксильних групи циклодекстрину етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксіетил.

Середнє молярне заміщення (M.S.) використовують як міру середньої кількості молей ланок алкокси на моль ангідроглюкози. Середній ступінь заміщення (O.S.) означає середню кількість заміщених гідроксилів на ланку ангідроглюкози. Величини M.S. та O.S. можуть бути визначені різними аналітичними способами, такими як ядерно-магнітний резонанс (ЯМР), мас-спектроскопія (МС) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ). В залежності від використаного способу для одного конкретного похідного циклодекстрину можуть бути отримані кілька різних величин. При

використанні мас-спектроскопії M.S. переважно складає від 0,125 до 10, а D.S. - від 0,125 до 3.

Інші підходящі композиції для перорального або ректального введення включають частки, що складаються з твердої дисперсії, що містить сполуки формули (I) та один або більше підходящих, фармацевтично прийнятних, водорозчинних полімерів. Термін «тверда дисперсія», що використовується далі, відноситься до системи у твердому стані (на відміну від рідкого або газоподібного стану), що містить, щонайменше, два компоненти, у даному випадку сполуку формули (I) та водорозчинний полімер, де один компонент диспергований більш-менш рівномірно в іншому компоненті або компонентах (у випадку, коли включені додаткові фармацевтично прийнятні агенти, які відомі в даній галузі техніки, що сприяють одержанню препарату, такі як пластифікатори, консерванти та т.д.). Якщо згадана дисперсія компонентів така, що система є хімічно та фізично однорідною і гомогенною в усьому об'ємі або складається з однієї фази, як визначається в термодинаміці, таку тверду дисперсію називають «твердим розчином». Тверді розчини являють собою переважні фізичні системи, тому що їх компоненти звичайно легко біодоступні для організмів, в які їх вводять. Таку перевагу можна, ймовірно, пояснити легкістю, з якою згадані тверді розчини здатні утворювати рідкі розчини при контакті з рідким середовищем, таким як шлунково-кишкові соки. Легкість розчинення пояснюється, щонайменше, частково тим фактом, що енергія, необхідна для розчинення компонентів із твердого розчину, менше, ніж енергія, необхідна для розчинення компонентів із кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Термін «тверда дисперсія» також відноситься до дисперсій, що в цілому є менш гомогенними у всьому об'ємі, чим тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно і фізично однорідними у всьому об'ємі або включають більше однієї фази. Наприклад, термін «тверда дисперсія» також відноситься до системи, що містить домени або невеликі ділянки, в яких аморфна, мікрокристалічна або кристалічна сполука формули (I) або аморфний, мікрокристалічний або кристалічний водорозчинний полімер, або обидві сполуки дисперговані більш-менш рівномірно в іншій фазі, що містить водорозчинний полімер або сполуку формули (I), або твердому розчині, що містить сполуку формули (I) та водорозчинний полімер. Згадані домени являють собою ділянки у твердій дисперсії, що виразно відрізняються якоюсь-небудь фізичною ознакою, невеликі за розміром та рівномірно і довільно розподілені в усьому обсязі твердої дисперсії.

Існують різні способи одержання твердих дисперсій, включаючи екструзію з розплаву, розпилювальне сушіння та упарювання розчину.

Спосіб упарювання розчину включає наступні стадії:

а) розчинення сполуки формули (I) та водорозчинного полімеру у відповідному

розчиннику, необов'язково, при підвищених температурах;

б) нагрівання розчину, отриманого згідно п. а), необов'язково, у вакуумі, до випарювання розчинника. Розчин може бути також вилитий на велику поверхню для одержання тонкої плівки, і з нього може бути упарений розчинник.

При розпилювальному сушінні два компоненти також розчиняють у відповідному розчиннику та отриманий розчин потім розпорошують через сопло розпилювальної сушарки з наступним випарюванням розчинника з отриманих крапель при підвищених температурах.

Переважаючим способом одержання твердих дисперсій є спосіб екструзії з розплаву, що включає наступні стадії:

а) змішування сполуки формули (I) і відповідного водорозчинного полімеру;

б) необов'язкове додавання добавок до отриманої в такий спосіб суміші;

с) нагрівання і перемішування отриманої в такий спосіб суміші до одержання гомогенного розплаву;

д) видавлювання отриманого в такий спосіб розплаву через одне або декілька сопел;

е) охолодження розплаву до його затвердіння.

Терміни «розплав» і «плавлення» мають широке тлумачення. Згадані терміни означають не тільки перехід з твердого стану в рідкий стан, але можуть також відноситися і до переходу в склоподібний стан або еластичний стан, при якому один компонент суміші можна розподілити більш-менш гомогенно в іншому компоненті. У конкретних випадках один компонент буде плавитися, а інший компонент (інші компоненти) буде розчинятися в розплаві, утворюючи, таким чином, розчин, що після охолодження може утворювати твердий розчин, який має кращу розчинність.

Після одержання твердих дисперсій, як описано вище, отримані продукти можуть бути необов'язково подрібнені та просіяні.

Продукт твердої дисперсії може бути розмелений або подрібнений до часток, що мають розмір менше 600мкм, переважно - менше 400мкм, та, найбільш переважно - менше 125мкм.

З часток, отриманих, як описано вище, потім за допомогою відомих способів можуть бути приготовлені фармацевтичні лікарські дозовані форми, такі як таблетки та капсули.

Очевидно, що фахівець у даній галузі техніки здатний оптимізувати параметри описаних вище способів одержання твердої дисперсії, такі як найбільш підходящий розчинник, робоча температура, вид використовуваного пристрою, швидкість розпилювального сушіння, швидкість проходження розплаву в екструдері.

Водорозчинні полімери в частках являють собою полімери, що мають структурну в'язкість при розчиненні при 20°C в водному розчині при 2% (мас/об.) в інтервалі від 1 до 5000мПа.с, більш переважно в інтервалі від 1 до 700мПа.с, та, найбільше переважно - від 1 до 100мПа.с. Наприклад, підходящі водорозчинні полімери включають алкілцелюлози, гідроксилалкілцелюлози,

гідроксіалкілалкілцелюлози, карбоксіалкілцелюлози, солі лужних металів карбоксіалкілцелюлоз, карбоксіалкілалкілцелюлози, складні ефіри карбоксіалкілцелюлози, крохмалі, пектини, похідні хітину, ди-, оліго- та полісахариди, такі як трегалоза, альгінова кислота або її солі лужних металів та солі амонію, карагинани, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова камедь та ксантанова смола, поліакрилові кислоти та їх солі, поліметакрилові кислоти та їх солі, кополімери метакрилату, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, кополімери полівінілпіролідону з вінілацетатом, сполучення полівінілового спирту та полівінілпіролідону, поліалкіленоксиди та кополімери етиленоксиду та пропіленоксиду. Переважними водорозчинними полімерами є гідроксипропілметилцелюлози.

Як описано в [WO 97/18839], як водорозчинний полімер при одержанні вищезгаданих часток може бути також використаний один або більше циклодекстринів. Зазначені циклодекстрини включають відомі в даній галузі техніки фармацевтично прийнятні, незаміщені та заміщені циклодекстрини, більш конкретно,  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрини або їх фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, що можуть бути використані для одержання вищеописаних часток, включають прості поліефіри, описані [в патенті США 3459731]. Крім того, заміщені циклодекстрини являють собою прості ефіри, в яких водень однієї або більше гідроксильних груп циклодекстрину заміщений  $C_{1-6}$ алкілом, гідроксі $C_{1-6}$ алкілом, карбоксі $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{1-6}$ алкоксикарбоїл $C_{1-6}$ алкілом, або їх змішаними простими ефірами. Зокрема, такі заміщені циклодекстрини являють собою прості ефіри, в яких водень однієї або більше гідроксильних груп циклодекстрину заміщений  $C_{1-3}$ алкілом, гідроксі $C_{2-4}$ алкілом або карбоксі $C_{1-2}$ алкілом або більш точніше метилом, етилом, гідроксietiлом, гідроксипропілом, гідроксибутилом, карбоксиметилом або карбоксietiлом.

Особливо застосовують прості ефіри  $\beta$ -циклодекстринів, наприклад, диметил- $\beta$ -циклодекстрин, що описаний [в *Drugs of the Future*, Vol.9, No.8, pp.577-578 by M. Nogradi (1984)], та прості поліефіри, прикладами яких є гідроксипропіл  $\beta$ -циклодекстрин та гідроксietiл  $\beta$ -циклодекстрин. Таким простим алкілним ефіром може бути метиловий ефір зі ступенем заміщення приблизно від 0,125 до 3, наприклад, приблизно від 0,3 до 2. Такий гідроксипропілциклодекстрин може бути, наприклад, отриманий в результаті взаємодії між  $\beta$ -циклодекстрином та пропіленоксидом і може мати величину MS приблизно від 0,125 до 10, наприклад, приблизно від 0,3 до 3.

Інший вид заміщених циклодекстринів включає сульфобутилциклодекстрини.

Співвідношення сполуки формули (I) до водорозчинного полімеру може змінюватися в широких межах. Наприклад, співвідношення може складати від 1/100 до 100/1. Інтерес представляє

інтервал співвідношення сполук формули (I) до циклодекстрину приблизно від 1/10 до 10/1. Більший інтерес представляє інтервал співвідношення приблизно від 1/5 до 5/1.

Доцільним може також виявитися одержання сполук формули (I) у вигляді наночасток, що містять модифікатор поверхні, абсорбований на їх поверхні в кількості, достатній для збереження ефективного середнього розміру часток менше 1000нм. Вважають, що корисні модифікатори поверхні включають такі модифікатори, що фізично зчіплюються з поверхнею сполуки формули (I), але не зв'язуються хімічно зі згаданою сполукою.

Підходящі модифікатори поверхні можуть бути переважно обрані з відомих органічних та неорганічних фармацевтичних ексципієнтів. Такі ексципієнти включають різні полімери, низькомолекулярні олігомери, натуральні продукти та поверхнево-активні речовини. Переважні модифікатори поверхні включають неіонні та аніонні поверхнево-активні речовини.

Інший цікавий спосіб одержання сполук формули (I) включає фармацевтичну композицію, де сполуки формули (I) введені в гідрофільні полімери, та нанесення такої суміші у вигляді плівкового покриття на безліч невеликих кульок, що призводить до одержання композиції, що може бути легко виготовлена та яка підходить для одержання фармацевтичних дозованих форм для перорального введення.

Згадані кульки включають центральне, закруглене або сферичне ядро, плівкове покриття з гідрофільного полімеру та сполуку формули (I), і, необов'язково, ізолюючий шар.

Матеріали, що підходять для використання як ядра в кульках, можуть бути різноманітними, за умови, що згадані матеріали є фармацевтично прийнятними та мають відповідні розміри і твердість. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні речовини, органічні речовини та сахариди і їх похідні.

Особливо доцільним є виготовлення вищезгаданих фармацевтичних композицій у вигляді одиначної дозованої форми з метою полегшення введення та забезпечення рівномірності дози. Термін «одиначна дозована форма», що використовується в даній заявці, відноситься до фізично дискретних одиниць, які застосовують як одиначні дози, при цьому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, розрахованого для одержання бажаного терапевтичного ефекту в сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиначних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насінкою або покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій і т.п., а також їх сполучення.

Фахівці з лікування ВІЛ-інфекції здатні визначити ефективну добову кількість, виходячи з представлених тут результатів тестів. В цілому, передбачається, що ефективна добова кількість складає від 0,01мг/кг до 50мг/кг маси тіла, більш переважно - від 0,1мг/кг до 10мг/кг маси тіла.

Потрібна доза може бути введена у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше розділених доз через відповідні інтервали протягом доби. Зазначені розділені дози можуть бути виготовлені у вигляді одиничних лікарських форм, що містять, наприклад, від 1 до 100мг, зокрема, від 5 до 200 мг, активного інгредієнта на одиничну дозовану форму.

Як добре відомо фахівцям у даній галузі техніки, точне дозування та частота введення залежать від конкретної сполуки формули (I), яку використовують, конкретного стану, що лікують, важкості стану, що лікують, віку, маси та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від інших лікарських препаратів, що може приймати пацієнт. Крім того, очевидно, що згадана ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена в залежності від реакції суб'єкта, якого лікують, та/або в залежності від оцінки лікаря, що призначає сполуки відповідно до даного винаходу. Тому вищезгадані ефективні добові діапазони кількостей є усього лише орієнтованими та не повинні ніяким чином обмежувати обсяг або використання даного винаходу.

Дані сполуки формули (I) можуть застосовуватися окремо або в сполученні з іншими терапевтичними агентами, такими як антивірусні препарати, антибіотики, імуномодулятори або вакцини для лікування вірусних інфекцій. Вони також можуть застосовуватися окремо або в сполученні з іншими профілактичними агентами для запобігання вірусним інфекціям. Дані сполуки можуть бути використані у вакцинах та способах захисту індивідуумів проти вірусних інфекцій протягом тривалого періоду часу. Сполуки можуть бути використані в подібних вакцинах або окремо, або разом з іншими сполуками відповідно до даного винаходу, або разом з іншими антивірусними агентами способом, що відповідає традиційному використанню інгібіторів ревертази у вакцинах. Таким чином, дані сполуки можуть бути поєднані з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, які традиційно використовуються у вакцинах, та введені в профілактично ефективних кількостях з метою захисту суб'єктів від ВІЛ-інфекції протягом тривалого періоду часу.

Комбінацію антиретровірусної сполуки та сполуки за даним винаходом також може бути використано як лікарський препарат. Таким чином, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (а) сполуку формули (I) та (b) іншу антиретровірусну сполуку у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного використання для профілактики або лікування ретровірусних інфекцій, зокрема, для лікування інфекцій ретровірусів із множинною лікарською резистентністю. Таким чином, для боротьби, профілактики або лікування ВІЛ інфекцій або інфекцій та захворювань, пов'язаних із ВІЛ інфекціями, таких як синдром набутого імунodefіциту (СНІД) або СНІД-асоційований комплекс (ARC), сполуки за даним винаходом можуть бути введені спільно в комбінації, наприклад, з інгібіторами зв'язування, такими як, наприклад, сульфат декстрану, сурамін,

поліаніони, розчинний CD4, PRO-542, BMS-806; інгібіторами злиття, такими як, наприклад, T20, T1249, RPR 103611, YK-FH312, IC 9564, 5-helix, D-пептид ADS-J1; інгібіторами зв'язування корецептора, такими як, наприклад, AMD 3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Bicyclams), TAK 779, T-22, ALX40-4C; SHC-C (SCH351125), SHC-D, PRO-140, RPR103611; RT інгібіторами, такими як, наприклад, фоскарнет (foscarnet) та проліки; нуклеозидами RTI, такими як, наприклад, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, абакавір, FTC, DAPD (амдоксовір), dOTC (BCH-10652), фозивудин, DPC 817; нуклеотидами RTI, такими як, наприклад, PMEA, PMPA (тенофовір); NNRTI, такими як, наприклад, невірапін, делавірдин, ефавіренз, 8 та 9-CI TIBO (тивірапін), ловірид, TMC-125, дапівірин, MKC-442, UC 781, UC 782, каправірин, QM96521, GW420867X, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, TMC-125, каланолід A, SJ-3366, TSAO, 4"-деамінований TSAO, MV150, MV026048, PNU-142721; інгібіторами рибонуклеази, такими як, наприклад, SP1093V, PD126338; інгібіторами TAT, такими як, наприклад, RO-5-3335, K12, K37; інгібіторами інтегрази, такими як, наприклад, L 708906, L 731988, S-1360; інгібіторами протеази, такими як, наприклад, ампренавір та проліки GW908 (фосампренавір), ритонавір, нелфінавір, саквінавір, індінавір, лопінавір, палінавір, BMS 186316, атазанавір, DPC 681, DPC 684, типранавір, AG1776, мозенавір, DMP-323, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC-114, маслинова кислота, U-140690; інгібіторами глікозилування, такими як, наприклад, кастаноспермін, дезоксиноджириміцин; інгібіторами входу CGP64222.

При введенні сполук за даним винаходом разом з іншими антивірусними агентами, що спрямовані на різні стадії життєвого циклу вірусу, терапевтична дія цих сполук може бути підсилена. Комбінаційні терапії, описані вище, дають синергічний ефект при інгібуванні реплікації ВІЛ, оскільки кожен компонент комбінації впливає на окремий сайт реплікації ВІЛ. Застосування таких комбінацій може знижувати дозування даного стандартного антиретровірусного агенту, що був би потрібен для бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту, у порівнянні з застосуванням даного агента при монотерапії. Такі комбінації можуть знижувати або усувати побічні дії традиційної антиретровірусної терапії з застосуванням одного агента, не впливаючи на антивірусну активність даних агентів. Такі комбінації знижують потенційну резистентність до терапевтичних агентів, які застосовуються окремо, оскільки знижують до мінімуму будь-яку пов'язану з ними токсичність. Такі комбінації можуть також підвищувати ефективність традиційного агенту без підвищення пов'язаної з ним токсичності.

Сполуки відповідно до даного винаходу також, можуть бути введені в комбінації з імуномодуючими агентами, наприклад, левамизолом, бропіриміном, анти-альфа-інтерфероном антитілом людини, альфа-

інтерфероном, інтерлейкіном 2, метіоніненкефаліном, діетилдитіокарбаматом, фактором некрозу пухлини, налтрексоном і т.п.; антибіотиками, наприклад, пентамідину ізетіоратом і т.п.; холінергічними агентами, наприклад, такрином, ривастигміном, донепезилом, галантаміном і т.п.; блокаторами каналів NMDA, наприклад, мемантином, з метою попередження або лікування інфекцій та захворювань або симптомів захворювань, пов'язаних з ВІЛ-інфекціями, такими як СНІД і ARC, наприклад, слабощепа. Сполука формули (I) також може бути комбінована з іншою сполукою формули (I).

Незважаючи на те, що даний винахід спрямований на застосування даних сполук для профілактики або лікування ВІЛ-інфекцій, дані сполуки можуть бути також використані як інгібітори для інших вірусів, обов'язкові етапи життєвого циклу яких залежать від аналогічних ревертаз.

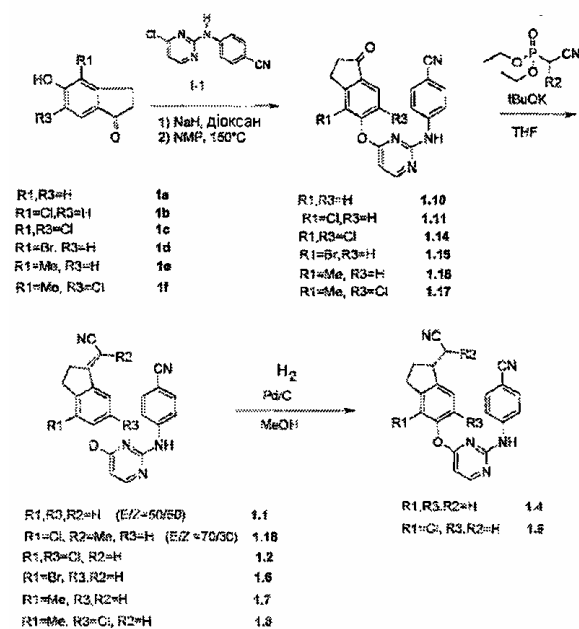
#### Приклади

Наступні приклади призначені для ілюстрації даного винаходу.

Надалі, ДМФА означає N,N-диметилформамід, ДІПЕ означає діізопропіловий ефір, ТГФ означає тетрагідрофуран, ДМСО означає диметилсульфоксид, EtOAc означає етилацетат.

Приклади 1-12: синтез сполук 1.10, 1.11, 1.18 та 1.9.

Схема 1



Приклад 1. Одержання проміжного продукту 1b

N-хлорсукцинімід (0,025моль) додають частинами до суміші 5-гідроксі-1-інданону 1a (0,022моль) в ацетонітрилі (60мл). Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Додають H<sub>2</sub>O та суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, сушать MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та випарюють. Залишок (6г) очищають методом

колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 60/40; 15-40мм). Дві фракції збирають та випарюють, одержуючи: 2,2г F1 та 1,3г вихідні речовини. F1 кристалізують із діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,9г проміжного продукту 1b (22%) (температура плавлення: 212°C)

#### Приклад 2. Одержання сполуки 1.10

Гідрид натрію (60% в маслі) (0,0191моль) додають частинами до суміші проміжного продукту 1a (0,0183моль) у 1,4-діоксані (25мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого повільно додають 1-метилпіролідинон (25мл). Додають проміжний продукт 1-1 (0,0183моль) та суміш перемішують при 150°C протягом ночі, виливають на лід. Осад фільтрують, промивають діетиловим ефіром та сушать, одержуючи 4,43г сполуки 1.10 (85%) (температура плавлення: >260°C; (M<sup>+</sup>): 343)

#### Приклад 3. Одержання сполуки 1.11

Гідрид натрію (60% в маслі) (0,0054моль) додають до суміші 1b (0,0049моль) у 1,4-діоксані (10мл) та перемішують протягом 10 хвилин. Потім додають 1-метилпіролідинон (10мл) та перемішують суміш протягом 10 хвилин. Додають проміжний продукт 1-1 (0,0049моль) та перемішують суміш при 140°C протягом ночі. Додають до суміші H<sub>2</sub>O та суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивають 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та випарюють, одержуючи 1,6г проміжного продукту. Дану фракцію кристалізують з CH<sub>3</sub>CN. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи: 0,46г сполуки 1.11 (29%) (температура плавлення: >260°C; (M<sup>+</sup>): 388).

Сполуки формул 1.14-1.17 одержують за такою ж методикою.

#### Приклад 4. Одержання сполуки 1.1 (E/Z=50/50)

Трет-бутоксид калію (0,0018моль) додають при 0°C до суміші діетилціанометилфосфонату (0,0011моль) у ТГФ (40мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Повільно додають суміш сполуки 1.10 (0,0011моль) у ТГФ (40мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, виливають на лід та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та випарюють. Залишок (0,48г) очищають методом колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 98/3; 10мм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 0,1г продукту. Дану фракцію кристалізують з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,086г сполуки 1.1 (19%) (температура плавлення: 225°C, (M<sup>+</sup>): 366).

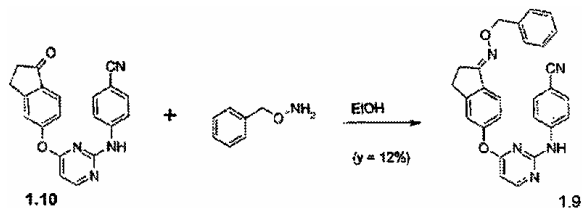
Сполуки формули 1.2, 1.3, 1.6, 1.7 та 1.8 можна одержати за такою ж методикою.

#### Приклад 5. Одержання сполуки 1.18 (E/Z = 70/30)

Трет-бутоксид калію (0,0009моль) додають частинами при 5°C до суміші діетил(1-ціаноетил)фосфонату (0,0009моль) у ТГФ (8мл) в потоці N<sub>2</sub>. Суміш перемішують при 10°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі

протягом 30 хвилин. Додають розчин сполуки 1.11 (0,0006моль) у ТГФ (8мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  та суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та випарюють. Залишок (0,25г) очищують методом колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 50/50; 10мм). Дві фракції збирають та випарюють, одержуючи: 0,084г F1 (вторинний продукт) та 0,042г сполуки 1.18 (18%) (температура плавлення:  $245^\circ\text{C}$ ; ( $\text{MH}^+$ ): 414).

Приклад 6. Одержання сполуки 1.9 (E/Z=85/15)



Суміш сполуки 1.10 (0,0005моль) та гідрохлориду О-бензилгідроксиламіну (0,0008моль) у EtOH (20мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додають 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та випарюють. Залишок (0,03г) кристалізують із суміші діетиловий ефір/діізопропіловий ефір. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,03г сполуки 1.9 (12%) (температура плавлення:  $134^\circ\text{C}$ ).

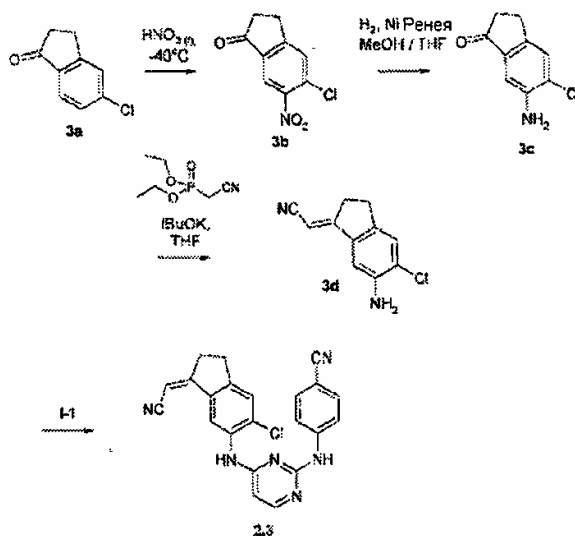
Приклад 7. Одержання сполуки 2.1

Суміш 6-аміноіндан-1-ону (0,0003моль) та проміжного продукту 1-1 (0,0003моль) у 3 н.  $\text{HCl}$  (2мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Осад фільтрують, промивають  $\text{H}_2\text{O}$  та діізопропіловим ефіром та сушать. Вихід продукту за даною методикою складає 0,06г (52%). Дану фракцію кристалізують із суміші  $\text{CH}_3\text{CN}$ /діізопропіловий ефір. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,035г сполуки 2.1 (30%) (температура плавлення:  $>260^\circ\text{C}$ ).

Приклад 8. Одержання сполуки 2.2 (100% E)

Трет-бутоксид калію (0,0016моль) додають при  $5^\circ\text{C}$  до суміші діетилціанометилфосфонату (0,0016моль) у ТГФ (3мл) в потоці  $\text{N}_2$ . Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають розчин сполуки 2.1 (0,0011моль) у ТГФ (3мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та випарюють. Залишок (0,82г) очищують методом колоночної хроматографії на силікагелі (15-35мм). Чисті фракції збирають та випарюють розчинник, одержуючи 0,122г продукту (30%). Дану фракцію кристалізують із суміші  $\text{CH}_3\text{CN}$ /діізопропіловий ефір. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,035г сполуки 2.2 (9%) (температура плавлення:  $>270^\circ\text{C}$ , ( $\text{MH}^+$ ): 375).

Схема 2



Приклад 9. Одержання проміжного продукту 3b

Азотну кислоту, що димить, (0,362моль) додають при  $-40^\circ\text{C}$  до 5-хлоріндан-1-ону (проміжний продукт 3a, 26,7ммоль). Суміш перемішують протягом двох годин при  $-40^\circ\text{C}$ . Потім виливають її на лід та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, сушать  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та випарюють. Залишок очищують методом колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{AcOEt}$  65/35; 15-40мм). Чисті фракції збирають та випарюють розчинник, одержуючи 4,15г проміжного продукту 3b (73%) (температура плавлення:  $129^\circ\text{C}$ ).

Приклад 10. Одержання проміжного продукту 3c

В апарат Пара для гідрування додають 0,5г нікелю Ренея до розчину проміжного продукту 3b (8,60ммоль) у суміші ТГФ та MeOH (6/1). Посудину продувають азотом та поміщають в атмосферу водню (Збар). Суміш перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі, фільтрують через целіт та випарюють насухо, одержуючи 1,50г проміжного продукту 3c (96%) (температура плавлення:  $214^\circ\text{C}$ ).

Приклад 11. Одержання проміжного продукту 3d (E/Z=89/11)

Трет-бутоксид калію (56,4ммоль) додають частинами при  $0^\circ\text{C}$  до розчину ціанометилфосфонату (56,4ммоль) у ТГФ. Суміш перемішують протягом 15 хвилин при  $15^\circ\text{C}$ . Потім додають по краплях розчин проміжного продукту 3c (14,1ммоль) у ТГФ при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, виливають у воду, підкисляють 3М хлорводневою кислотою та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відокремлюють, промивають 10% розчином карбонату калію, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють. Залишок очищують методом колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан; 35-70мм). Чисті



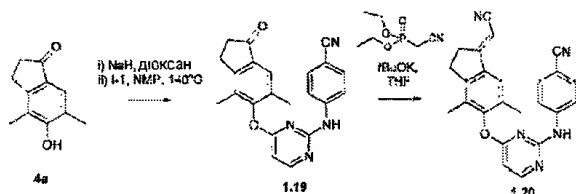
фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 1,88г проміжного продукту 3d (65%) (температура плавлення: 196°C).

Приклад 12. Одержання сполуки 2.3 (Z 100%)

Проміжні продукти 3d та 1-2 разом ретельно подрібнюють та сплавляють за допомогою теплового пістолету. Залишок екстрагують сумішшю 90/10 дихлорметану та метанолу та 10% розчином карбонату калію. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють. Залишок очищають методом колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/АсОEt 85/15; 15-40мкм). Дві фракції збирають та випарюють, одержуючи 0,126г сполуки 2.3 (13%) та 0,104г іншого ізомеру (11%). Кожну фракцію перекристалізують в ацетонітрилі, одержуючи сполуку 2.3 (температура плавлення: 248-249°C) та її ізомер (температура плавлення >250°C).

Приклади 13-14: синтез сполуки 1.20

Схема В



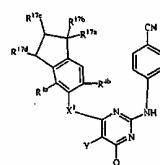
Приклад 13. Одержання сполуки 1.19

Розчин 4,6-диметил-5-гідроксііндан-1-ону 4a (2,07ммоль) в діоксані та NMP охолоджують до 0°C. Додають гідрид натрію (2,28ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають розчин проміжного продукту 2 у NMP. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7 днів та потім випарюють насухо. Залишок промивають сумішшю 90/10 дихлорметану та метанолу, одержуючи 0,601г сполуки 1.19 (78%).

Приклад 14. Одержання сполуки 1.20

Трет-бутоксид калію (5,26ммоль) додають частинами при 0°C до розчину ціанометилфосфонату (5,26ммоль) у ТГФ. Суміш перемішують протягом 15 хвилин при 15°C. Потім додають по краплях розчин сполуки 1.19 (1,75ммоль) у ТГФ при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливають у 0,5М хлороводневу кислоту та екстрагують сумішшю 90/10 дихлорметану та метанолу. Органічний шар відокремлюють, промивають водою та насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та випарюють. Залишок промивають дихлорметаном та діізопропіловим ефіром, одержуючи 0,205г сполуки 1.20 (30%) (температура плавлення >250°C).

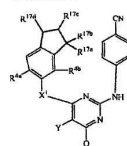
Таблиця 1



№	X <sup>1</sup>	R <sup>17a</sup>	R <sup>17b</sup>	R <sup>17c</sup>	R <sup>17d</sup>	R <sup>17e</sup>	R <sup>17f</sup>	Y	Q
1.1	O	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
1.2	O	=CH-CN		H	H	Cl	Cl	H	H
1.3	O	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
1.4	O	=CH <sub>2</sub> CN	-H	H	H	H	H	H	H
1.5	O	=CH <sub>2</sub> CN	-H	H	H	Cl	H	H	H
1.6	O	=CH-CN		H	H	Br	H	H	H
1.7	O	=CH-CN		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
1.8	O	=CH-CN		H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
1.9	O	=N-O-CH <sub>2</sub> -феніл		H	H	H	H	H	H
1.10	O	=O		H	H	H	H	H	H
1.11	O	=O		H	H	Cl	H	H	H
1.12	NH	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
1.13	NH	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
1.14	O	=O		H	H	Cl	Cl	H	H
1.15	O	=O		H	H	Br	H	H	H
1.16	O	=O		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
1.17	O	=O		H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
1.18	O	=C(CH <sub>3</sub> )(CN)		H	H	Cl	H	H	H
1.19	O	=O		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
1.20	O	=N-CN		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H

Для сполук 1.1 - 1.3 та 1.6 - 1.18 R<sup>17a</sup> та R<sup>17b</sup>, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок.

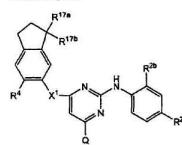
Таблиця 2





№	X <sup>1</sup>	R <sup>17a</sup>	R <sup>17b</sup>	R <sup>17c</sup>	R <sup>17d</sup>	R <sup>17e</sup>	R <sup>17f</sup>	Y	Q
2.1	NH	=O		H	H	H	H	H	H
2.2	NH	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
2.3	NH	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
2.4	NH	=CH-CN		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
2.5	O	=CH-CN		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
2.6	O	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H

Для сполук 2.1 - 2.30 R<sup>17a</sup> та R<sup>17b</sup>, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок.

Таблиця 3



№	X <sup>1</sup>	Q	R <sup>17a</sup>	R <sup>17b</sup>	R <sup>17c</sup>	R <sup>17d</sup>
3.1	O	H	Cl	=CH-CN		-CH <sub>2</sub> -CN
3.2	O	H	Cl	=CH-CN		-NO <sub>2</sub>

3.3	O	H	Cl	=CH-CN		H
3.4	O	H	Cl	=CH-CN	-CO-NH <sub>2</sub>	H
3.5	O	H	Cl	=CH-CN	F	H
3.6	O	H	Cl	=CH-CN	Cl	H
3.7	O	H	Cl	=CH-CN	Br	H
3.8	O	H	Cl	=CH-CN	CN	OH
3.9	O	H	Cl	=CH-CN	CN	Cl
3.10	O	H	Cl	=CH-CN	F	F
3.11	O	H	Cl	=CH-CN	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	H
3.12	O	CN	Cl	=CH-CN	CN	H
3.13	NH	CN	Cl	=CH-CN	CN	H
3.14	NH	H	Cl	=CH-CN	-CH <sub>2</sub> -CN	H
3.15	NH	H	Cl	=CH-CN	-NO <sub>2</sub>	H
3.16	NH	H	Cl	=CH-CN		H
3.17	NH	H	Cl	=CH-CN	-CO-NH <sub>2</sub>	H
3.18	NH	H	Cl	=CH-CN	F	H
3.19	NH	H	Cl	=CH-CN	Cl	H
3.20	NH	H	Cl	=CH-CN	Br	H
3.21	NH	H	Cl	=CH-CN	CN	OH
3.22	NH	H	Cl	=CH-CN	CN	Cl
3.23	NH	H	Cl	=CH-CN	F	F
3.24	NH	H	Cl	=CH-CN	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	H
3.25	O	H	Cl	=CH-CO-NH <sub>2</sub>	CN	H
3.26	NH	H	Cl	=CH-CO-NH <sub>2</sub>	CN	H
3.27	O	H	Cl	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	H CN	H
3.28	NH	H	Cl	-CH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	H CN	H
3.29	O	H	Cl	-CH=CH-CN	H CN	H
3.30	NH	H	Cl	-CH=CH-CN	H CN	H



Приклади препаратів  
Капсули

Активний інгредієнт, у даному випадку сполука формули (I), може бути розчинений в органічному

розчиннику, такому як етанол, метанол або метиленхлорид, переважно в суміші етанолу та метиленхлориду. Полімери, такі як сополімер полівінілпіролідону та вінілацетату (PVP-VA) або гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), звичайно з в'язкістю 5мПа.с, можуть бути розчинені в органічних розчинниках, таких як етанол, метанол, метиленхлорид. Підходящим розчинником для полімеру може бути етанол. Розчини полімеру та сполуки можуть бути змішані та потім висушені розпилювальним сушінням. Співвідношення сполука/полімер може бути обране в інтервалі від 1/1 до 1/6. Проміжні інтервали можуть мати значення від 1/1,5 до 1/3. Підходящим співвідношенням може бути 1/6. Висушеним розпилювальним сушінням порошком, твердою дисперсією, можна після цього заповнити капсули для введення. Значення завантаження лікарського засобу в одну капсулу може знаходитися в інтервалі від 50 до 100 мг в залежності від розміру використовуваної капсули.

Таблетки, покриті плівкою

Одержання ядра таблетки

Суміш 100г активного інгредієнта, в даному випадку сполуки формули (I), 570г лактози та 200г крохмалю можна ретельно перемішати та потім зволожити розчином 5г додецилсульфату натрію та 10г полівінілпіролідону в приблизно 200мл води. Вологу порошкоподібну суміш можна просіяти, висушити та знову просіяти. Потім можна додати 100г мікрокристалічної целюлози та 15г гідрогенізованої рослинної олії. Масу можна ретельно перемішати та пресувати в таблетки з одержанням 10000 таблеток, кожна з яких містить 10 мг активного інгредієнта.

Покриття

Розчин 10г метилцелюлози в 75мл денатурованого етанолу можна додавати в розчин 5г етилцелюлози в 150мл дихлорметану. Після цього можна додати 75мл дихлорметану та 2,5мл 1,2,3-пропантриолу. 10г поліетиленгліколю можна розплавити та розчинити в 75мл дихлорметану. Отриманий розчин можна додати до першого розчину, а потім можна додати 2,5г октадеканоату магнію, 5г полівінілпіролідону та 30мл концентрованої суспензії барвника та всю суміш піддати гомогенізації. Ядра таблеток можна покривати отриманою сумішшю в апараті для нанесення покриття.

Антивірусні дослідження

Сполуки за даним винаходом випробувалися на антивірусну активність у клітинному аналізі. Аналіз показав, що дані сполуки виявляють значну анти-ВІЛ активність у відношенні лабораторного ВІЛ штаму «дикого типу» (штам ВІЛ-1 LAI). Дослідження на клітинному рівні проводили відповідно до наступної методики.

Експериментальний метод клітинного аналізу

MT4 клітини, ВІЛ-інфіковані або псевдо-інфіковані, інкубують протягом п'яти днів в присутності різних концентрацій інгібітору. Наприкінці інкубаційного періоду всі ВІЛ-інфіковані клітини були вбиті реплікуючим вірусом у контрольних культурах за відсутності будь-якого інгібітору. Життєздатність клітин визначають

вимірюванням концентрації МТТ, жовтого водорозчинного тетразолієвого барвника, що перетворюється в пурпурний нерозчинний у воді формазаан тільки у мітохондріях живих клітин. В процесі солюбілізації ізопропанолом отриманих кристалів формазаану спектральне поглинання розчину спостерігається при 540нм. Значення корелюють безпосередньо з кількістю живих клітин, що залишилися в культурі після закінчення п'яти днів інкубування. Інгібіторну активність сполуки контролюють на інфікованих вірусом клітинах та виражають як  $EC_{50}$  та  $EC_{90}$ . Дані величини представляють кількість сполуки, яка необхідна для захисту 50% та 90% клітин, відповідно, від цитопатогенної дії вірусу. Токсичність сполуки визначають на псевдо-інфікованих клітинах та виражають як  $CC_{50}$ , що представляє концентрацію сполуки, необхідну для інгібування росту клітин на 50%. Індекс селективності (SI) (відношення  $CC_{50}/EC_{50}$ ) є показником селективності анти-ВІЛ активності інгібітору. Коли результати виражаються у вигляді, наприклад значень  $rEC_{50}$  або  $rCC_{50}$ , результат виражається у вигляді негативного логарифма отриманого значення  $EC_{50}$  або  $CC_{50}$ , відповідно.

Антивірусний спектр:

Внаслідок збільшення появи лікарсько резистентних ВІЛ штамів, сполуки за даним винаходом випробують на їх активність у відношенні клінічно виділених ВІЛ штамів, що включають декілька мутації. Такі мутації пов'язані з резистентністю до інгібіторів ревертази та призводять до того, що віруси виявляють різні ступені перехресної стійкості до комерційно доступних в даний час лікарських засобів, таких як AZT та делавірдин.

Антивірусну активність сполуки за даним винаходом оцінюють в присутності ВІЛ «дикого типу» та ВІЛ мутантів, що мають мутації в ревертазному гені. Активність сполук оцінюють з використанням клітинного дослідження та залишкову активність виражають у вигляді значень  $rEC_{50}$ . В колонці А представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму А (штам А містить мутацію 1001 у ВІЛ ревертазі), в колонці В представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму В (штам В містить мутацію 1001 та 103N у ВІЛ ревертазі), в колонці С представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму С (штам С містить мутацію 103N у ВІЛ ревертазі), в колонці D представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму D (штам D містить мутацію 181C в ВІЛ ревертазі), в колонці E представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму E (штам E містить мутацію 188L у ВІЛ ревертазі), в колонці F представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму F (штам F містить мутацію 227C у ВІЛ ревертазі), та в колонці G представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму G (штам G містить мутацію 106A та 227L у ВІЛ ревертазі). В колонці IIIB представлені значення  $rEC_{50}$  у відношенні штаму ВІЛ-LAI «дикого типу». ND означає, що дана величина не визначалася.

Номер сполуки	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
1.1	8,7	6,3	5	7,7	6,5	5,7	6,6	7,0
1.18	8,6	6,7	6,1	8,0	6,8	6,3	6,7	7,3
1.19	8,0	5,7	5,6	6,0	5,5	5,2	6,0	6,5