

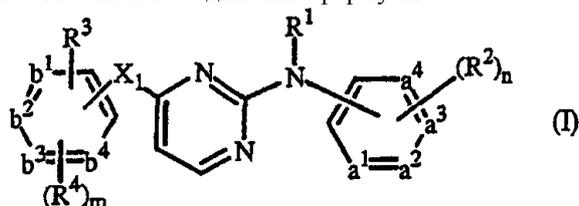
Настоящее изобретение относится к производным пириимидина, обладающим ингибирующими репликацию ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) свойствами. Изобретение далее относится к способам их получения и содержащим их фармацевтическим композициям. Изобретение относится также к применению упомянутых соединений для приготовления лекарственного средства для профилактики или лечения инфекции ВИЧ.

Из известного уровня техники известны соединения, структурно родственные настоящим соединениям.

В WO 99/50250 и WO 00/27825 описаны замещенные аминопириимидины, обладающие ингибирующими репликацию ВИЧ свойствами. В WO 97/19065 описаны замещенные 2-анилинопириимидины, пригодные в качестве ингибиторов протеинкиназы. WO 00/62778 относится к ингибиторам тирозинкиназы циклических белков. В WO 98/41512 описаны замещенные 2-анилинопириимидины, пригодные в качестве ингибиторов протеинкиназы. В патенте США 5691364 описаны производные бензамидина и их использование в качестве антикоагулянтов. В WO 00/78731 описаны производные 5-циано-2-аминопириимидина в качестве ингибиторов KDR-киназы или FGF-киназы, пригодные при профилактике и лечении заболеваний, ассоциированных с ангиогенезом.

Соединения по изобретению отличаются от соединений известного уровня техники структурой, фармакологической активностью и/или фармакологической эффективностью. Неожиданно было обнаружено, что соединения по изобретению обладают повышенной способностью ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), в частности, они обладают повышенной способностью ингибировать репликацию мутантных штаммов, т.е. штаммов, которые становятся резистентными к известному в данной области лекарственному средству(ам) (штаммы ВИЧ, резистентные к лекарственному средству или множеству лекарственных средств).

Настоящее изобретение относится к соединению формулы



его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, производному четвертичного амина или стереохимически изомерной форме, где

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ представляет собой двухвалентный радикал формулы

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

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

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

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

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

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ представляет собой двухвалентный радикал формулы

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

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

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

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

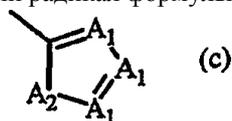
$-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5);

n равен 0, 1, 2, 3 или 4 и в случае, когда $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ представляет собой (a-1), то n может быть также равен 5;

m равен 1, 2, 3 и в случае, когда $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ представляет собой (b-1), то m может быть также равен 4;

R^1 представляет собой водород; арил; формил; C_{1-6} -алкилкарбонил; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил-оксикарбонил; C_{1-6} алкил, замещенный формилом, C_{1-6} алкилкарбонилом, C_{1-6} алкилоксикарбонилом, C_{1-6} алкилкарбонилокси; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонилом;

каждый R^2 независимо представляет собой гидрокси, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циано или $-\text{C}(=\text{O})R^6$, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{1-6} алкилоксикарбонил, карбоксил, циано, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, полигалогенметил, полигалогенметилтио, $-\text{S}(=\text{O})_pR^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_pR^6$, $-\text{C}(=\text{O})R^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})R^6$, $-\text{C}(=\text{NH})R^6$ или радикал формулы



где каждый A_1 независимо представляет собой N, CH или CR^6 и A_2 представляет собой NH, O, S или NR^6 ;

X_1 представляет собой $-NR^5$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} алкандиил, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ алкандиил- или $-C_{1-4}$ алкандиил- X_2- ;

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

R^3 представляет собой NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C_{1-4} алкандиилом; C_{1-6} алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-4} алкил; R^7 или $-X_3-R^7$;

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

причем X_{2a} представляет собой $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$ и

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

R^4 представляет собой галоген, гидрокси, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкилокси, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкил, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, формил, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или R^7 ;

R^5 представляет собой водород; арил; формил; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилоксикарбонил; C_{1-6} алкил, замещенный формилом, C_{1-6} алкилкарбонилом, C_{1-6} алкилоксикарбонилом или C_{1-6} алкилкарбониллокси; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонилом;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или полигалоген- C_{1-4} алкил;

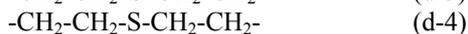
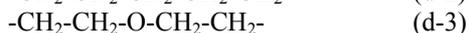
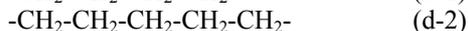
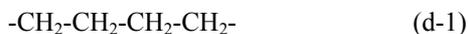
R^7 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, формула, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ или $R^{7a}-C_{1-4}$ алкила;

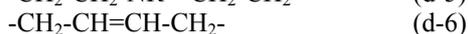
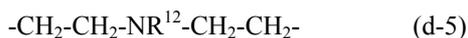
R^{7a} собой представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, формула, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила, $-CH(=N-O-R^8)$;

R^8 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, арил или арил- C_{1-4} алкил;

R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой водород; гидрокси; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкилоксикарбонил; amino; моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино; моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил; $-CH(=NR^{11})$ или R^7 , где каждая из вышеупомянутых C_{1-6} алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, гидрокси- C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, циано, amino, имино, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; или

R^9 и R^{10} могут быть взяты вместе с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы





R^{11} представляет собой циано; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилокси, циано, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или аминокарбонил; C_{1-4} алкилкарбонил; C_{1-4} алкилоксикарбонил; аминокарбонил; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил;

R^{12} представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{13} и R^{14} , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циано или аминокарбонил; C_{1-6} алкенил, необязательно замещенный циано или аминокарбонил; C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный циано или аминокарбонил;

R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил;

R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циано или аминокарбонил, или R^7 ;

r равно 1 или 2;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидроксид, меркапто, C_{1-6} алкила, гидроксид- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила, R^7 или $-X_3-R^7$.

Используемый выше или ниже термин C_{1-4} алкил, как группа или часть группы, обозначает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил; C_{1-6} алкил, как группа или часть группы, обозначает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 1 до 6 атомов углерода, такие как группы, указанные для C_{1-4} алкила, и пентил, гексил, 2-метилбутил и тому подобное; C_{2-6} алкил, как группа или часть группы, обозначает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, такие как этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, пентил, гексил, 2-метилбутил и тому подобное; C_{1-4} алкандиол обозначает насыщенные двухвалентные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метилен, 1,2-этандиол или 1,2-этилиден, 1,3-пропандиол или 1,3-пропилиден, 1,4-бутандиол или 1,4-бутилиден и тому подобное; C_{3-7} циклоалкил является родовым названием для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила; C_{2-6} алкенил обозначает углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие двойную связь, такие как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и тому подобное; C_{2-6} алкинил обозначает углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие тройную связь, такие как этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное; моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный карбоцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец, причем указанная система колец состоит только из атомов углерода и указанная система колец содержит только одинарные связи; моноциклический, бициклический или трициклический частично насыщенный карбоцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец, причем указанная система колец состоит только из атомов углерода и включает по меньшей мере одну двойную связь, при условии, что циклическая система не является системой ароматических колец; моноциклический, бициклический или трициклический ароматический карбоцикл представляет собой систему ароматических колец, состоящую из 1, 2 или 3 колец, причем указанная циклическая система состоит только из атомов углерода; термин ароматический является хорошо известным специалисту в данной области и обозначает циклически конъюгированные системы $4n+2$ электронов, т.е. с 6, 10, 14 и т.д. π -электронами (правило Хюкеля); моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный гетероцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец и включающую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S, причем циклическая система содержит только одинарные связи; моноциклический, бициклический или трициклический частично насыщенный гетероцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец и включающую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S, и по меньшей мере одну двойную связь, с условием, что циклическая система не является ароматической циклической системой; моноциклический, бициклический или трициклический ароматический гетероцикл представляет собой ароматическую циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 колец и включающую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических насыщенных карбоциклов являются циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4,2,0]октанол, циклононанил, циклодеканил, декагидронафталинил, тетрадекагидроантраценил и тому подобное.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических, частично насыщенных карбоциклов являются циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, цикло-

гептенил, циклооктенил, бицикло[4,2,0]октенил, циклононенил, циклодеценил, октагидронафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, 1,2,3,4,4а,9,9а,10-октагидроантраценил и тому подобное.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических ароматических карбоциклов являются фенил, нафталинил, антраценил.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических насыщенных гетероциклов являются тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, тиазолидинил, тетрагидропиридинил, дигидрооксазолил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, оксадиазолидинил, триазолидинил, тиadiaзолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, гексагидропиримидинил, гексагидропиразинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, тритианил, декагидрохинолинил, октагидроиндолил и тому подобное.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических частично насыщенных гетероциклов являются пирролинил, имидазолинил, пиразолинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, индолинил и тому подобное.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических ароматических гетероциклов являются азетил, оксетилиденил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, пиранил, бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, изобензотиенил, индолизинил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензопиразолил, бензоксадиазолил, бензотиadiaзолил, бензотриазолил, пуридил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хинолизинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, нафтиридинил, птеридинил, бензопиранил, пирролопиридил, тиенопиридил, фуропиридил, изотиазолопиридил, тиазолопиридил, изоксазолопиридил, оксазолопиридил, пиразолопиридил, имидазонпиридил, пирролопиразинил, тиенопиразинил, фуропиразинил, изотиазолопиразинил, тиазолопиразинил, изоксазолопиразинил, оксазолопиразинил, пиразолопиразинил, имидазолопиразинил, пирролопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, изотиазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, изоксазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиримидинил, пирролопиридазинил, тиенопиридазинил, фуропиридазинил, изотиазолопиридазинил, тиазолопиридазинил, изоксазолопиридазинил, оксазолопиридазинил, пиразолопиридазинил, имидазопиридазинил, оксадиазолопиридил, тиadiaзолопиридил, триазолопиридил, оксадиазолопиразинил, тиadiaзолопиразинил, триазолопиразинил, оксадиазолопиримидинил, тиadiaзолопиримидинил, триазолопиримидинил, оксадиазолопиридазинил, тиadiaзолопиридазинил, триазолопиридазинил, имидазооксазолил, имидазотиазолил, имидазоимидазолил, изоксазолотриазинил, изотиазолотриазинил, пиразолотриазинил, оксазолотриазинил, тиазолотриазинил, имидазотриазинил, оксадиазолотриазинил, тиadiaзолотриазинил, триазолотриазинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобное.

Используемый здесь выше термин «(группа) (=O)» образует карбонильную часть при присоединении к атому углерода, сульфоксидную часть при присоединении к атому серы и сульфонильную часть, когда две указанные группы присоединены к атому серы.

Термин «галоген» является родовым термином для фтора, хлора, брома и йода. Используемый здесь выше и ниже термин «полигалогенметил», как группа или часть группы, обозначает моно- или полигалогензамещенный метил, особенно метил с одним или несколькими атомами фтора, например дифторметил или трифторметил; полигалоген- C_{1-4} алкил или полигалоген- C_{1-6} алкил, как группа или часть группы, обозначает моно- или полигалогензамещенный C_{1-4} алкил или C_{1-6} алкил, например группы, обозначенные в галогенметиле, 1,1-дифторэтиле и тому подобное. В случае, когда более чем один атом галогена присоединен к алкильной группе в определении полигалогенметила, полигалоген- C_{1-4} алкила или полигалоген- C_{1-6} алкила, такие атомы могут быть одинаковыми или разными.

Имеется в виду, что термин «гетероцикл» в определении R^7 или R^{7a} включает все возможные изомерные формы гетероциклов, например пирролил включает 1Н-пирролил и 2Н-пирролил.

Карбоцикл или гетероцикл в определении R^7 или R^{7a} может быть присоединен к остальной части молекулы (I) через любой атом углерода или гетероатом, что подходит, если не оговорено особо. Так, например, когда гетероцикл является имидазолилом, он может быть 1-имидазолилом, 2-имидазолилом, 4-имидазолилом и тому подобное, или когда карбоцикл является нафталинилом, он может быть 1-нафталинилом, 2-нафталинилом и тому подобное.

Когда любой символ (например, R^7 , X_2) встречается более чем один раз в любой составной части, каждое определение является независимым.

Линии, проведенные от заместителей к циклическим системам, означают, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

Для терапевтического использования соли соединений формулы (I) являются солями, у которых противоион является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут также найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в пределы настоящего изобретения.

Имеется в виду, что фармацевтически приемлемые аддитивные соли, как указано здесь выше, включают формы терапевтически активных нетоксичных кислотно-аддитивных солей, которые соединения формулы I способны образовывать. Такую форму можно подходящим образом получить обработкой формы основания такими подходящими кислотами, как неорганические кислоты, например галогеноводородные кислоты, например хлористо-водородная, бромисто-водородная и тому подобное; серная кислота; азотная кислота; фосфорная кислота и тому подобное; или органические кислоты, например уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, 2-гидроксипропановая, 2-оксопропановая, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-метилбензолсульфоновая, циклогексансульфаминовая, 2-гидроксibenзойная, 4-амино-2-гидроксibenзойная и подобные кислоты. И наоборот, форму соли можно преобразовать обработкой щелочи в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), содержащие кислотные протоны, можно превратить в их терапевтически активные нетоксичные формы солей с металлами или аддитивных аминных солей обработкой подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы солей с основаниями включают, например, аммониевые соли, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и тому подобное, соли с органическими основаниями, например соли первичных, вторичных и третичных алифатических и ароматических аминов, таких как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четырех изомеров бутиламина, диметиламина, диэтиламина, диэтианоламина, дипропиламина, диизопропиламина, ди-*n*-бутиламина, пирролидина, пиперидина, морфолина, триметиламина, триэтиламина, трипропиламина, хинуклидина, пиридина, хинолина и изохинолина, бензатаина, *N*-метил-*D*-глюкамина, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола, гидрабамина, и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и тому подобное. И наоборот, форма соли может быть преобразована обработкой кислотой в форму свободной кислоты.

Термин «аддитивная соль» включает также гидраты и формы присоединения растворителей, которые способны образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и тому подобное.

Используемый здесь выше термин «четвертичный амин» определяет четвертичные аммониевые соли, которые соединения формулы (I) способны образовывать взаимодействием между основным азотом соединения формулы (I) и подходящим кватернизирующим агентом, таким как, например, необязательно замещенный алкилгалогенид, арилгалогенид или арилалкилгалогенид, например метилйодид или бензилйодид. Могут также быть использованы другие реагенты с легко удаляющимися группами, такие как алкилтрифторметансульфонаты, алкилметансульфонаты и алкил-*p*-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный азот. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, йод, трифторацетат и ацетат. Выбранный противоион можно ввести с использованием ионообменных смол.

Имеется в виду, что формы *N*-оксидов настоящих соединений включают соединения формулы (I), у которых один или несколько третичных атомов азота окислены в так называемый *N*-оксид.

Следует учесть, что некоторые из соединений формулы (I) и их *N*-оксидов, аддитивных солей, четвертичных аминов и стереохимически изомерных форм могут содержать один или несколько центров хиральности и могут существовать в виде стереохимически изомерных форм.

Используемый здесь термин «стереохимически изомерные формы» означает все возможные стереоизомерные формы, которые могут иметь соединения формулы (I) и их *N*-оксиды, аддитивные соли, четвертичные амины или физиологически функциональные производные. Если не упомянуто или не указано особо, химическое определение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, причем указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры, а также каждую из индивидуальных изомерных форм соединений формулы (I) и их *N*-оксидов, солей, сольватов или четвертичных аминов, по существу свободных, т.е. ассоциированных меньше чем с 10%, предпочтительно меньше чем с 5%, особенно меньше чем с 2% и наиболее предпочтительно меньше чем с 1% других изомеров. Так, когда соединение формулы (I) является, например, специфичным как (*E*), это означает, что соединение по существу не содержит (*Z*)-изомер. В частности, стереоцентры могут иметь *R*- или *S*-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь либо *cis*-, либо *trans*-конфигурацию. Соединения, имеющие двойные связи, могут иметь *E*-стереохимию (заместители по разную сторону от двойной связи) или *Z*-стереохимию (заместители по одну сторону от двойной связи) у указанной двойной связи. Термины *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* и *Z* являются хорошо известными специалисту в данной области. Несомненно, подразумевается, что стереохимически изомерные формы соединений формулы (I) включены в объем данного изобретения. Для некоторых соединений формулы (I), их пролекарств, *N*-оксидов, солей, сольватов, четвертичных аминов или комплексов с металлами и промежуточных продуктов, используемые при их получении, абсолютную стереохимическую конфигурацию экспериментально не определяли. В таких случаях стереоизомерная форма, которая выделяется первой, обозначают как «*A*», и вторую форму обозначают как «*B*», без дополнительного указания на действительную стереохимическую конфигурацию. Однако указанные стереоизомерные формы «*A*» и «*B*» могут быть однозначно характеризованы, например,

их оптическим вращением в случае, когда «А» и «В» имеют энантиомерную связь. Специалист в данной области способен определить абсолютную конфигурацию таких соединений с использованием хорошо известных в данной области методов, таких как, например, дифракция рентгеновских лучей. В случае, когда «А» и «В» являются стереоизомерными смесями, их можно дополнительно разделить, в результате чего выделенные соответствующие первые фракции обозначают как «А1» и «В1» и вторые фракции как «А2» и «В2», без дальнейшего указания на действительную стереохимическую конфигурацию.

Некоторые из соединений формулы (I) могут существовать также в виде их таутомерной формы. Подразумевается, что такие формы, хотя они и не указаны непосредственно в вышеуказанной формуле, включены в объем настоящего изобретения.

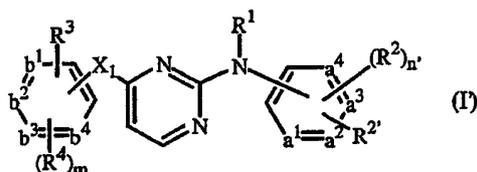
Подразумевается, что всякий раз при использовании далее термин «соединения формулы (I)» включает также их N-оксидные формы, их соли, их четвертичные амины и их стереохимически изомерные формы. Особенный интерес представляют те соединения формулы (I), которые являются стереохимически чистыми.

Вне зависимости от того, используются ли они здесь до или после, эти заместители могут быть выбраны, каждый независимо, из перечня многочисленных определений, таких как, например, определения для R^9 и R^{10} , причем подразумеваются все возможные комбинации, которые являются химически возможными и присутствие которых приводит к образованию химически стабильных молекул.

Определенной группой соединений являются те соединения формулы (I), у которых R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{1-6} алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 и у которого 2 атома водорода, связанные у одного и того же атома углерода, заменены на C_{1-4} алкандиил; C_{1-6} алкил, замещенный гидрокси, и вторым заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{2-6} алкинил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR^9R^{10} или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкил; R^7 или $-X_3-R^7$; R^4 представляет собой галоген, гидрокси, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкилокси, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкил, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, формил, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино; R^7 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ или $R^{7a}-C_{1-4}$ алкила; R^{7a} представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила; R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют водород; гидрокси; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкилоксикарбонил; amino; моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино; моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил или R^7 , где каждая из вышеупомянутых C_{1-6} алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C_{1-6} алкилокси, гидрокси- C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, циано, amino, имино, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 .

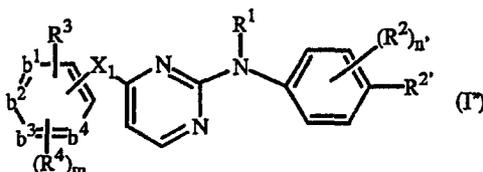
Представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), у которых $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ представляет собой двухвалентный радикал формулы $-CH=CH-CH=CH-$ ($a-1$).

Представляющей интерес группой соединений являются также те соединения формулы (I), имеющие формулу



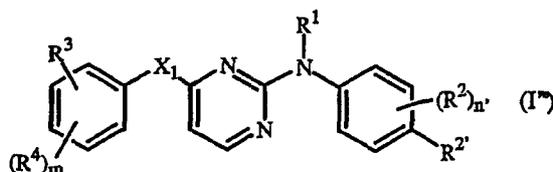
их N-оксиды, фармацевтически приемлемые аддитивные соли, четвертичные амины или стереохимически изомерные формы, у которых $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m и X_1 имеют значения, указанные выше; n' равно 0, 1, 2 или 3 и в случае, когда $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ представляет собой $(a-1)$, n' может быть также равно 4; $R^{2'}$ представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, тригалогенметил, циано, аминокарбонил, C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил; при условии, что $R^{2'}$ находится в пара-положении относительно части NR^1 .

Другой представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), имеющие формулу



их N-оксиды, фармацевтически приемлемые аддитивные соли, четвертичные амины или стереохимически изомерные формы, у которых $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m и X_1 имеют значения, указанные выше; n' равно 0, 1, 2, 3 или 4; $R^{2'}$ представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, тригалогенметил, циано, аминокарбонил, C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил.

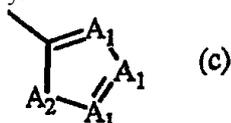
Еще одной представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), имеющие формулу



их N-оксиды, фармацевтически приемлемые аддитивные соли, четвертичные амины или стереохимически изомерные формы, у которых R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X_1 имеют значения, указанные выше; n' равно 0, 1, 2, 3 или 4; $R^{2'}$ представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, тригалогенметил, циано, аминокарбонил, C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил.

Особенными соединениями являются также те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), в которой применяют одно или всегда, когда возможно, несколько следующих условий:

- m равно 1, 2 или 3, особенно 2 или 3, более особенно 2, еще более особенно m равно 2 и два указанных заместителя R^4 находятся в положениях 2 и 6 (ортоположение) относительно части X_1 ;
- m равно 1, 2 или 3 и R^3 находится в положении 4 (пара-положении) относительно части X_1 ;
- X_1 представляет собой $-NR^5$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} алкандиил, $-CHOH-$, $-S(=O)_p-$, X_2-C_{1-4} алкандиил- или $-C_{1-4}$ алкандиил- X_2- ;
- когда возможно, n' равно 0;
- когда возможно, n равно 1 и указанный заместитель R^2 находится в положении 4 (пара-положение) относительно NR^1 -линкерной группы;
- R^2 представляет собой гидроксид, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циано или $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{1-6} алкилоксикарбонил, карбоксил, циано, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, полигалогенметил, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ или радикал формулы



где каждый A_1 независимо представляет собой N, CH или CR^6 и A_2 представляет собой NH, O, S или NR^6 ;

g) R^2 представляет собой галоген, C_{2-6} алкил, тригалогенметил, циано, C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил;

h) R^2 представляет собой циано, аминокарбонил или C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил; в частности циано;

i) R^2 представляет собой циано, аминокарбонил или C_{1-6} алкил, замещенный циано или аминокарбонил; в частности циано.

Предпочтительный вариант осуществления включает те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)NHR^{13}$; $-C(O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; $C_{2,6}$ -алкил, замещенный циано или аминокарбонил; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкилом или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный двумя или большим числом заместителей, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 , и у которого 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены $C_{1,4}$ -алкандиолом; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкилокси- $C_{1,6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1,4}$ -алкил; R^7 или $-X_3-R^7$; где R^9 представляет собой гидроксид; $C_{1,6}$ -алкил; $C_{1,6}$ -алкилокси; $C_{1,6}$ -алкилкарбонил; $C_{1,6}$ -алкилоксикарбонил; amino; моно- или ди($C_{1,6}$ -алкил)амино; моно- или ди($C_{1,6}$ -алкил)аминокарбонил; $-CH(=NR^{11})$ или R^7 , где каждая из вышеуказанных $C_{1,6}$ -алкильных групп в определении R^9 может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, $C_{1,6}$ -алкилокси, гидроксид- $C_{1,6}$ -алкилокси, карбоксила, $C_{1,6}$ -алкилоксикарбонила, циано, amino, imino, моно- или ди($C_{1,4}$ -алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^9 может также быть взят с R^{10} с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано здесь выше.

Следующей представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)NHR^{13}$; $-C(O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкилом или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный двумя или большим числом заместителей, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены $C_{1,4}$ -алкандиолом; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкилокси- $C_{1,6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1,4}$ -алкил; R^7 или $-X_3-R^7$; причем R^9 представляет собой гидроксид; $C_{1,6}$ -алкил; $C_{1,6}$ -алкилокси; $C_{1,6}$ -алкилкарбонил; $C_{1,6}$ -алкилоксикарбонил; amino; моно- или ди($C_{1,6}$ -алкил)амино; моно- или ди($C_{1,6}$ -алкил)аминокарбонил; $-CH(=NR^{11})$ или R^7 , где каждая из вышеуказанных $C_{1,6}$ -алкильных групп в определении R^9 может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, $C_{1,6}$ -алкилокси, гидроксид- $C_{1,6}$ -алкилокси, карбоксила, $C_{1,6}$ -алкилоксикарбонила, циано, amino, imino, моно- или ди($C_{1,4}$ -алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^9 может также быть взят вместе с R^{10} с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано здесь выше.

Представляющей также интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкилом или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный двумя или большим числом заместителей, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 , и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены $C_{1,4}$ -алкандиолом; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{1,6}$ -алкилокси- $C_{1,6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $C_{2,6}$ -алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1,6}$ -алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1,4}$ -алкил; R^7 или $-X_3-R^7$; причем R^9 имеет значения, указанные выше.

Другой представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$; $C_{1,6}$ -алкил, замещенный одним или не-

сколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или R^7 ; и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C_{1-4} алкандиолом; C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ алкил; R^7 или $-\text{X}_3-\text{R}^7$.

Представляющими также интерес соединениями являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или R^7 ; C_{1-6} алкил, замещенный двумя или большим числом заместителей, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C_{1-4} алкандиолом; C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкила или R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ алкил; R^7 или $-\text{X}_3-\text{R}^7$; причем R^9 имеет значения, указанные здесь выше.

Представляющими также интерес соединениями являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из циано, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из циано, NR^9R^{10} или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, замещенный циано; C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано или R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ алкил; R^7 или X_3-R^7 .

Другой представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой R^7 .

Еще одной представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный циано, в частности, C_{2-6} алкил, замещенный циано, более конкретно этил или пропил, замещенный циано; или C_{2-6} алкенил, замещенный циано. Предпочтительным является C_{2-6} алкенил, замещенный циано.

Представляющей также интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный циано и R^7 , или C_{2-6} алкенил, замещенный циано и R^7 .

Следующей представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный R^7 .

Еще одной представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ алкил.

Представляющей также интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и вторым заместителем, выбранным из циано и R^7 .

Представляющей также интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где R^2 или R^2 представляет собой циано или аминокарбонил и R^1 представляет собой водород.

Другой представляющей интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где m равно 2 или 3 и X_1 представляет собой $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, особенно у которых X_1 представляет собой $-\text{NR}^5-$ или $-\text{O}-$.

Представляющей также интерес группой соединений являются те соединения формулы (I), (I'), (I'') или (I'''), где применяют одно или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

- n равно по меньшей мере 1, особенно 1 или n' равно 0;
- R^2 или R^2 представляет собой циано;
- m равно 1, 2 или 3;
- R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, особенно метил; нитро; амино; галоген; C_{1-6} алкилокси или R^7 ;
- R^3 представляет собой R^7 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-\text{C}_{1-4}$ алкил, C_{1-6} алкил, замещенный циано, C_{1-6} алкил, дизамещенный циано, C_{1-6} алкил, замещенный NR^9R^{10} , C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и циано, C_{1-6} алкил, замещенный гидроксидом и R^7 , C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, замещенный циано, C_{2-6} алкенил, замещенный R^7 , C_{2-6} алкенил, замещенный циано, C_{2-6} алкенил, дизамещенный циано, C_{2-6} алкенил, замещенный циано

и R^7 , C_{2-6} алкенил, замещенный циано и $-C(=O)-C_{1-6}$ алкилом, C_{2-6} алкенил, замещенный циано и галогеном, C_{2-6} алкенил, замещенный $-C(=O)-NR^9R^{10}$, C_{2-6} алкенил, замещенный галогеном, C_{2-6} алкенил, дизамещенный галогеном, или C_{2-6} алкенил, замещенный NR^9R^{10} ;

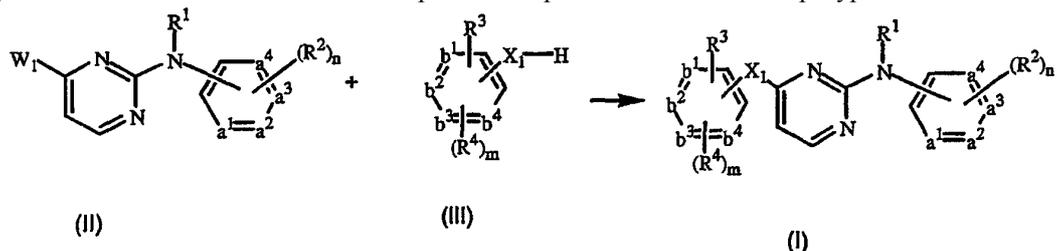
f) X_3 представляет собой $-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$ или $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ алкандиил-;

g) X_1 представляет собой NH или O;

h) R^1 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Предпочтительными соединениями формулы (I), (I'), (I'') или (I''') являются соединения 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (см. табл. 3, 4 и 5), их N-оксиды, фармацевтически приемлемые аддитивные соли, четвертичные амины и стереохимически изомерные формы.

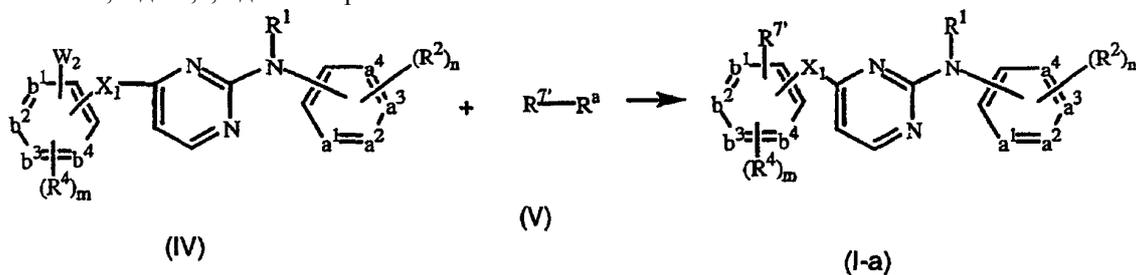
Обычно соединения формулы (I) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (II), где W_1 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, трифлат, тозилат, метилсульфонил и тому подобное, с промежуточным соединением формулы (III). Данное взаимодействие может быть проведено при повышенной температуре.



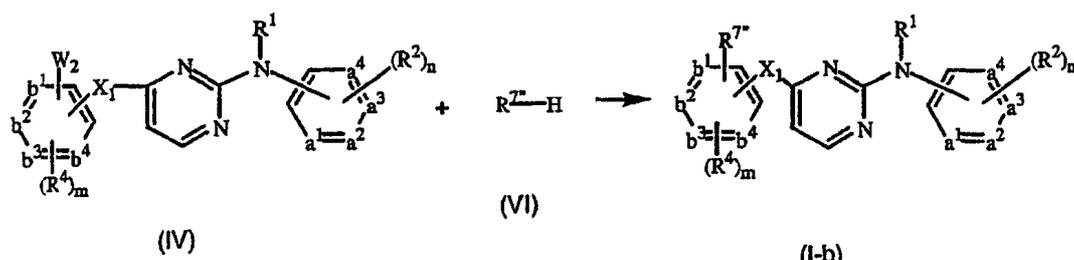
В альтернативном случае вышеуказанное взаимодействие может быть проведено в присутствии подходящего растворителя. Подходящими растворителями являются, например, ацетонитрил, спирт, такой как, например, этанол, 2-пропанол, 2-пропанол-HCl; N,N-диметилформамид; N,N-диметилацетамид, 1-метил-2-пирролидинон; 1,4-диоксан, монометиловый эфир пропиленгликоля. Растворителем предпочтительно является 2-пропанол, бн. HCl в 2-пропаноле или ацетонитриле, особенно ацетонитриле. Необязательно, может присутствовать гидрид натрия.

В данном и последующих получениях продукты реакции могут быть выделены из реакционной смеси и, если необходимо, далее очищены по методам, обычно известным в данной области, такими как, например, экстракция, кристаллизация, дистилляция, растирание и хроматография.

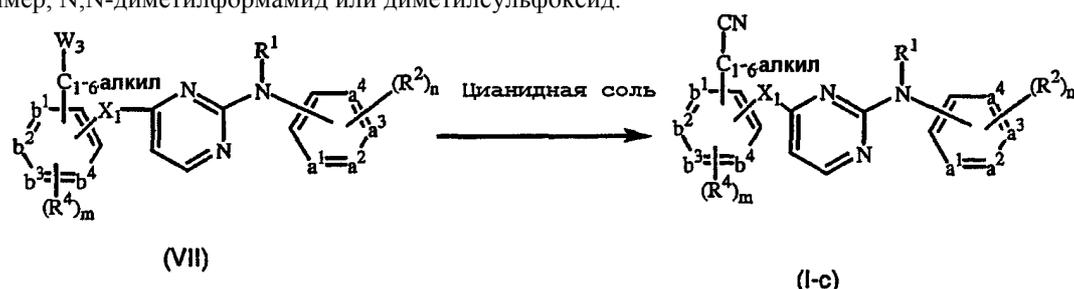
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой R^7 , представляющий моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую систему колец, причем указанный R^3 представлен R^7 и указанные соединения представлены формулой (I-a), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (IV), где W_2 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, гидроксид, трифлат, тозилат, тиометил, метилсульфонил, трифторметилсульфонил и тому подобное, с промежуточным продуктом формулы (V), где R^a представляет собой боронат или три(C_{1-4} алкил)станнан, такой как трибутилстаннан, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладийтетраakis(трифенилфосфин), подходящей соли, такой как, например, динатрийкарбонат, дикалийкарбонат и CS_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, диметиловый эфир, толуол или смесь спирт/вода, например, MeOH/ H_2O . R^3 может также представлять галоген, такой как, например, бром, в данном случае взаимодействие проводят в присутствии 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-ди-1,3,2-диоксаборолана.



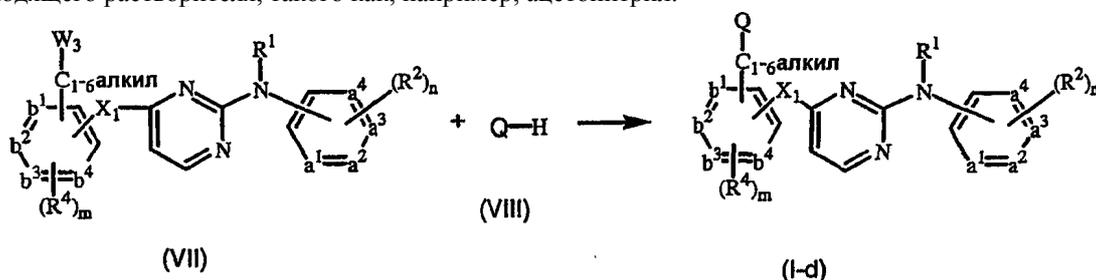
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой R^7 , представляющий моноциклическую, бициклическую или трициклическую насыщенную систему колец, причем R^3 представлен R^7 и указанные соединения представлены формулой (I-b), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (IV) с промежуточным соединением формулы (VI).



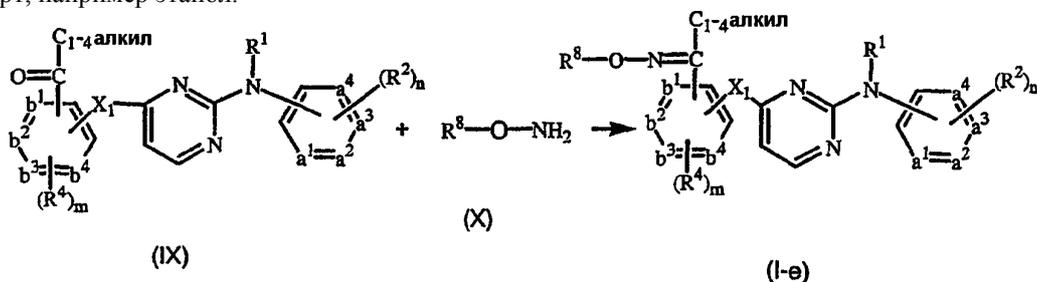
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный циано, причем R^3 представлен C_{1-6} алкил-CN и указанные соединения представлены формулой (I-c), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (VII), где W_3 представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор, с подходящей цианидной солью, такой как, например, цианид натрия или цианид калия, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид.



Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный R^7 ; NR^9R^{10} или C_{1-6} алкилокси, необязательно замещенный CN, R^7 или NR^9R^{10} , причем указанный R^3 представляет собой C_{1-6} алкил-Q, где Q представляет собой R^7 ; NR^9R^{10} или C_{1-6} алкилокси, необязательно замещенный CN, R^7 или NR^9R^{10} , и указанные соединения представлены формулой (I-d), могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (VII) с промежуточным продуктом формулы (VIII), необязательно, в присутствии подходящей соли, такой как, например, дикалийкарбонат, цианид калия, йодид калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

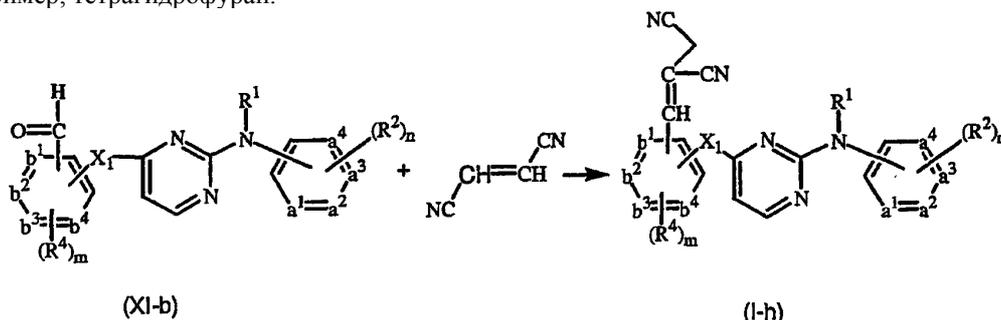


Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкил, причем соединения представлены формулой (I-e), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (IX) с промежуточным продуктом формулы (X) в присутствии подходящего растворителя, такого как спирт, например этанол.

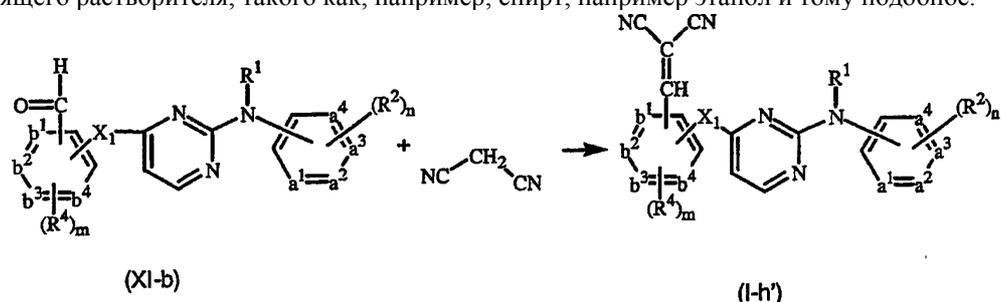


Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $CR^c=CR^c-CN$, где R^c представляет собой водород или C_{1-4} алкил и R^c представляет собой водород, C_{1-4} алкил или R^7 , при условии, что $CR^c=CR^c$ ограничен C_{2-6} алкенилом, причем указанные соединения представлены формулой (I-f), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XI) с реагентом Виттига или Хорнера-Эммонса формулы (XII), где R^b представляет собой, например, (фенил) $_3P^+-Cl^-$ или $(CH_3CH_2O)_2P(=O)-$, который можно рассматривать как подходящий предшественник фосфорилида, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трет-бутоксид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

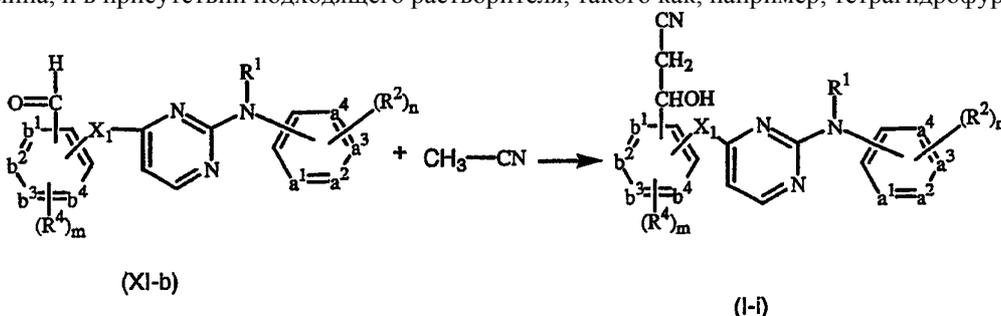
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$, причем указанные соединения представлены формулой (I-h), можно получить взаимодействием промежуточного продукта формулы (XI-b) с 2-бутендинитрилом в присутствии трибутилфосфина и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



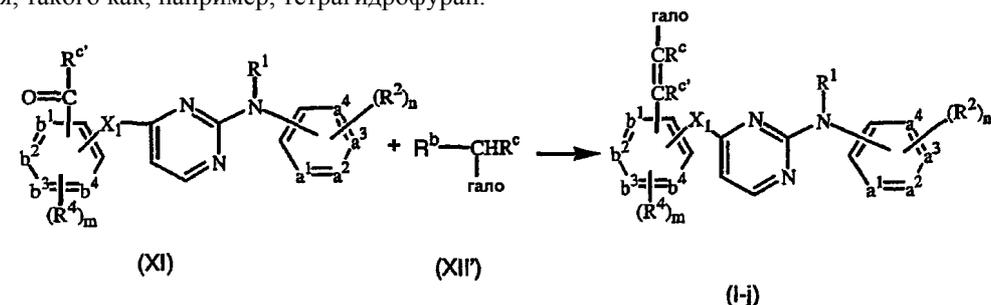
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$, причем указанные соединения представлены формулой (I-h'), могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XI-b) с пропандинитрилом в присутствии подходящего основания, такого как, например, пиперидин и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол и тому подобное.



Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CN}$, причем указанные соединения представлены формулой (I-i), можно получить взаимодействием промежуточного продукта формулы (XI-b) с CH_3-CN в присутствии подходящего протон-отводящего агента, такого как, например, бутиллитий, в присутствии подходящего субстрата для протон-отводящего агента, например, N-(1-метилэтил)-2-пропанамина, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

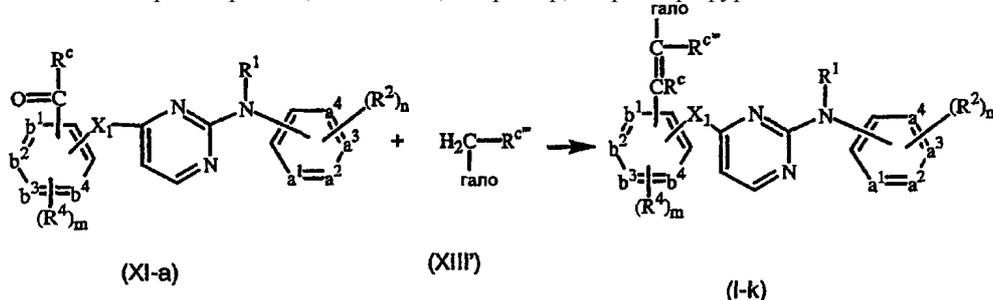


Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -галоген, где R^c представляет собой водород или C_{1-4} алкил и R^c представляет собой водород, C_{1-4} алкил или R^7 , с условием, что $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ ограничен C_{2-6} аленилом, причем соединения представлены формулой (I-j), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XI) с регентом Виттига или Хорнера-Эммонса формулы (XI'), где R^b представляет собой, например, $(\text{фенил})_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ или $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O})_2\text{P}(=\text{O})-$, который можно рассматривать как подходящий предшественник фосфоронида, в присутствии $n\text{BuLi}$ и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

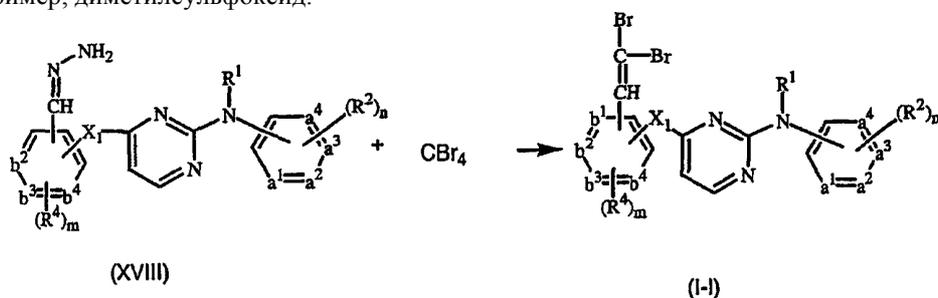


Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -галоген, причем R^c имеет значения, указанные выше, и $R^{c'}$ представляет собой CN , NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или R^7 , причем

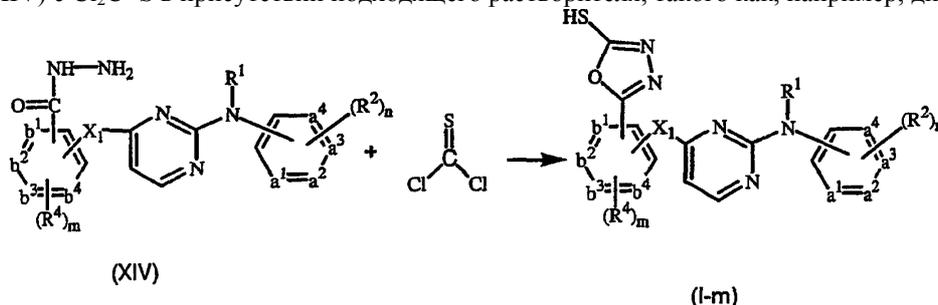
соединения представлены формулой (I-k), могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XI-a) с промежуточным соединением формулы (XIII-a) в присутствии реагента Хорнера-Эммонса, такого как, например, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2\text{P(=O)-Cl}$, $n\text{BuLi}$, 1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



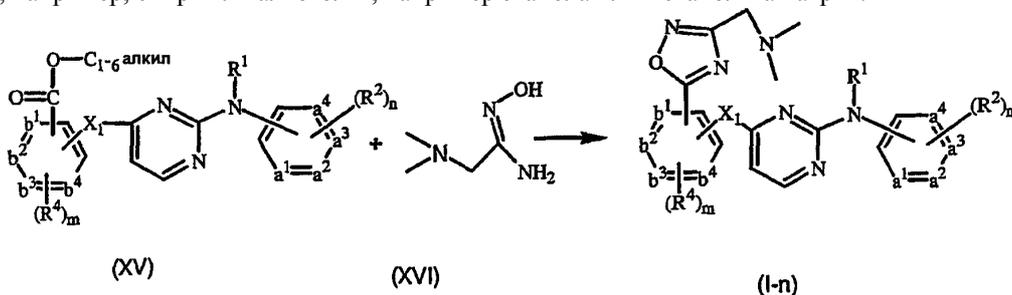
Соединения формулы (I), где R³ представляет собой CH=C(Br)_2 , причем указанные соединения представлены формулой (I-l), могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XVIII) с CBr_4 в присутствии подходящей соли в качестве катализатора, такой как, например, $(\text{CuCl})_2$, и в присутствии подходящего основания, такого как, например, NH_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, диметилсульфоксид.



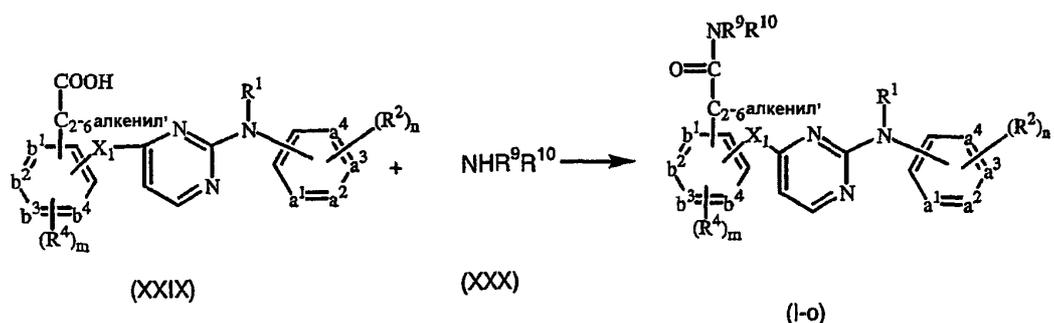
Соединения формулы (I-m) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XIV) с $\text{Cl}_2\text{C=S}$ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан.



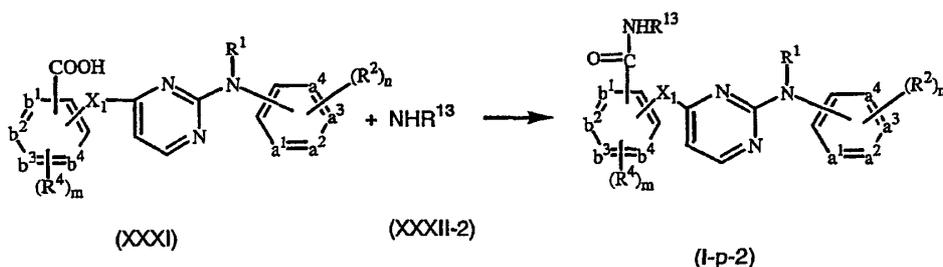
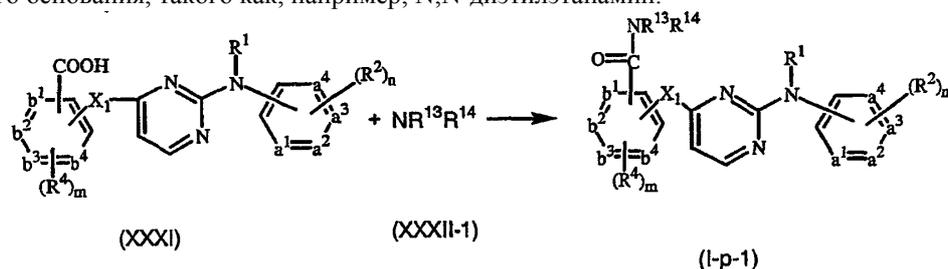
Соединения формулы (I-n) могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XV) с промежуточным продуктом формулы (XVI) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт или алкоголят, например этанола или метанолята натрия.



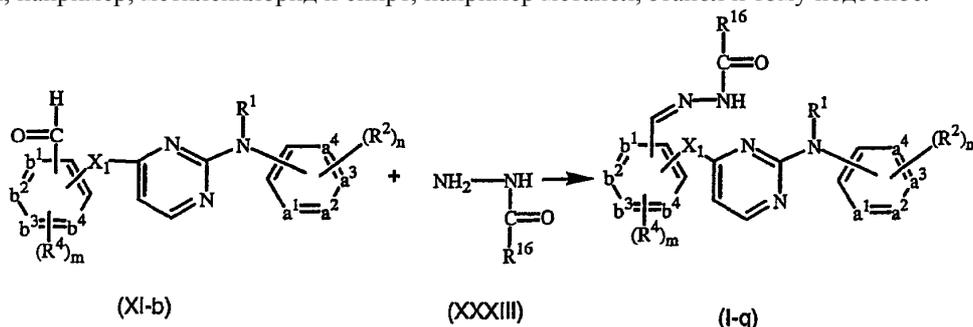
Соединения формулы (I), где R³ представляет собой C_{2-6} алкенил, замещенный $\text{C(=O)NR}^9\text{R}^{10}$ и, необязательно, дополнительно замещенный циано, причем указанные соединения представлены формулой (I-o), где C_{2-6} алкенил' представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно, замещенный циано, могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XXIX) с промежуточным продуктом формулы (XXX) в присутствии гидроксibenзотриазола и этилдиметиламинопропилкарбодиимида и подходящего растворителя, такого как, например, метилхлорид или тетрагидрофуран, и, необязательно, в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, NH_4OH и тому подобное.



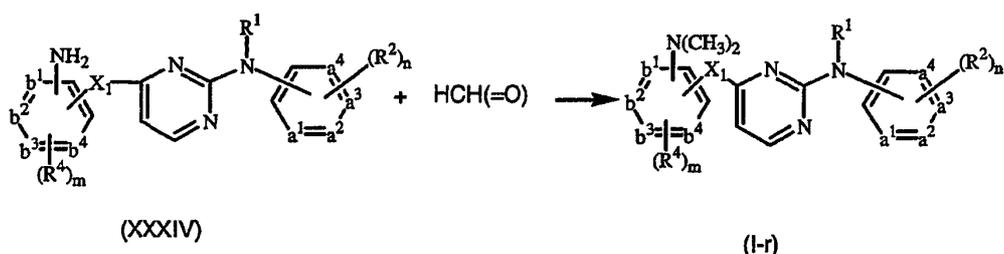
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $-C(=O)NR^{13}N^{14}$ или $-C(=O)NHR^{13}$, причем указанные соединения представлены формулой (I-p-1) и (I-p-2), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения (XXXI) с промежуточным соединением формулы (XXXII-1) или (XXXII-2) в присутствии гидроксibenзотриазола и этилдиметиламинопропилкарбодимида и подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид или тетрагидрофуран, и, необязательно, в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин.



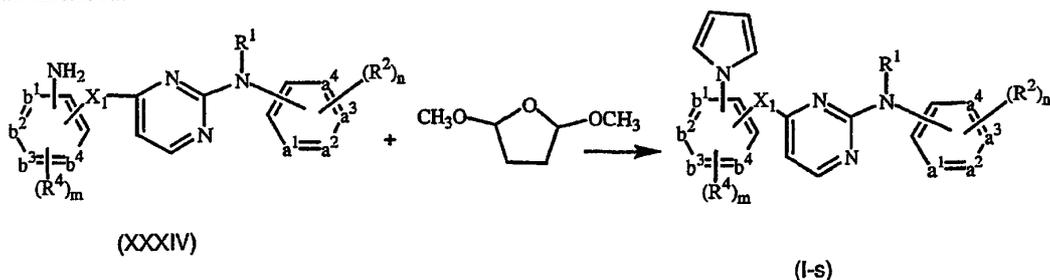
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, причем указанные соединения представлены формулой (I-q), могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта (XI-b) с промежуточным продуктом формулы (XXXIII) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид и спирт, например метанол, этанол и тому подобное.



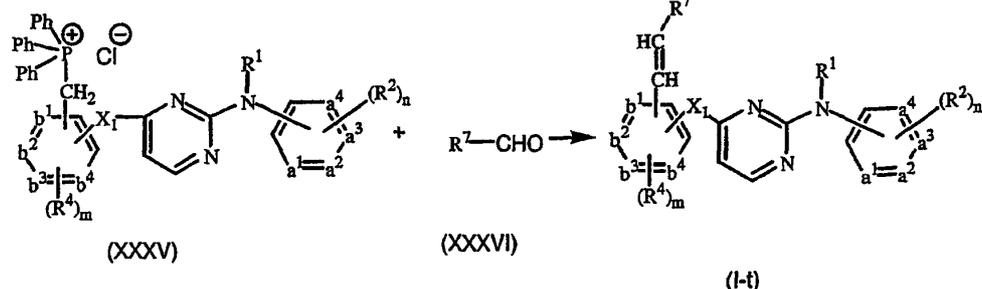
Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $N(CH_3)_2$, причем соединения представлены формулой (I-r), могут быть получены восстановительным метилированием промежуточного соединения формулы (XXXIV) формальдегидом в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, подходящая кислота, т.е. уксусная кислота и тому подобное, палладий на угле, никель Ренея, и в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, цианоборогидрид натрия или H_2 , и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.



Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой пирролил, причем указанные соединения представлены формулой (I-s), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXXIV) с 2,5-диметокситетрагидрофураном в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота.



Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CH}=\text{CH}-R^7$, причем указанные соединения представлены формулой (I-t), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXXV) (Ph обозначает фенил) с промежуточным продуктом формулы (XXXVI) в присутствии $n\text{BuLi}$ и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



Соединения формулы (I) могут быть далее получены преобразованием соединений формулы (I) друг в друга в соответствии с известными в данной области реакциями преобразования групп.

Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие формы N-оксидов по известным в данной области процедурам для преобразования трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанную реакцию N-окисления обычно проводят взаимодействием исходного материала формулы (I) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, например пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолпероксикарбовая кислота или галогензамещенная бензолпероксикарбовая кислота, например 3-хлорбензолпероксикарбовая кислота, пероксоалкановые кислоты, например пероксоуксусную кислоту, алкилгидропероксиды, например трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например этанол и тому подобное, углеводороды, например толуол, кетоны, например 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Например, соединение формулы (I), где R^3 представляет собой циано, может быть преобразовано в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой аминокарбонил, взаимодействием с HCOOH в присутствии подходящей кислоты, такой как хлористо-водородная кислота. Соединение формулы (I), где R^3 представляет собой циано, может быть также далее преобразовано в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой тетразолил, взаимодействием с азидом натрия в присутствии хлорида алюминия и N,N-диметилацетамида.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой аминокарбонил, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой циано, в присутствии подходящего дегидратирующего агента. Дегидратация может быть проведена по методикам, хорошо известным специалистам в данной области, таким как методики, описанные в публикации "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley and Sons, Inc, 1999, p. 1983-1985, которая включена здесь в качестве ссылки. В указанной ссылке перечислены различные подходящие реагенты,

такие как, например, SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$, полифосфатный эфир, $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$, $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$, 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан, 2,2,2-трихлор-2,2-дигидро-1,3,2-диоксафосфолан, POCl_3 , PPh_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, ClCOCOCl , ClCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 и тому подобное. Все реагенты, перечисленные в указанной публикации, включены здесь в качестве ссылки.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_{2-6} алкенил, может быть преобразовано в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, восстановлением в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, H_2 , в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол.

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}^{16}$, может быть преобразовано в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{16}$, взаимодействием с реагентом Джонса в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, 2-пропанол.

Соединение формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-R}^{16a}$, где R^{16a} представляет собой циано или аминокарбонил, может быть преобразовано в соединение формулы (I), где R^3 представляет собой $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH-R}^{16a}$, взаимодействием с POCl_3 .

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, замещенный формилом, могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R^3 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, замещенный $\text{CH}(=\text{N-O-R}^8)$, взаимодействием с NH_2OR^8 в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол и тому подобное. Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, замещенный $\text{CH}(=\text{N-O-R}^8)$, могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R^3 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, замещенный CN , взаимодействием с карбодиимидом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Соединения формулы (I), где R^4 представляет собой нитро, могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R^4 представляет собой amino, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, H_2 , в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, никель Ренея, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол.

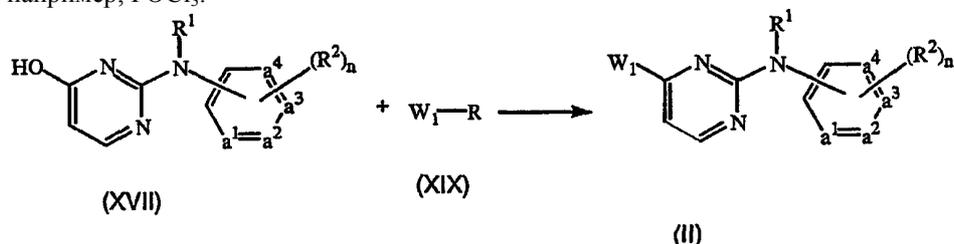
Соединения формулы (I), где R^1 представляет собой водород, могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, взаимодействием с подходящим алкилирующим агентом, таким как, например, йод- C_{1-6} алкил, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

Некоторые соединения формулы (I) и некоторые промежуточные соединения в настоящем изобретении могут содержать асимметричный атом углерода. Чистые стереохимически изомерные формы указанных соединений и указанных промежуточных соединений могут быть получены с применением хорошо известных процедур. Например, диастереоизомеры могут быть разделены физическими способами, такими как селективная кристаллизация или хроматографические методики, например, противоточным распределением, жидкостной хроматографией и подобными методами. Энантиомеры могут быть получены из рацемических смесей сначала преобразованием указанных рацемических смесей подходящими разделяющими изомерами агентами, такими как, например, хиральные кислоты, в смеси диастереомерных солей или соединений; затем разделением физическим способом указанных смесей диастереомерных солей или соединений, например селективной кристаллизацией, или хроматографическими способами, например жидкостной хроматографией и подобными способами, и, наконец, преобразованием указанных разделенных диастереомерных солей или соединений в соответствующие энантиомеры. Чистые стереохимически изомерные формы могут быть получены также из чистых стереохимически изомерных форм подходящих промежуточных соединений и исходных материалов, при условии, что реакции преобразования происходят стереоспецифически.

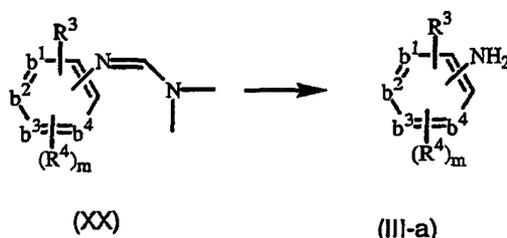
Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и промежуточных соединений включает жидкостную хроматографию, в частности жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы.

Некоторые из промежуточных продуктов и исходных материалов являются известными соединениями и могут быть коммерчески доступными или могут быть получены известными в данной области процедурами или некоторые соединения формулы (I) или описанные промежуточные соединения могут быть получены по процедурам, описанным в WO 99/50250 или WO 00/27825.

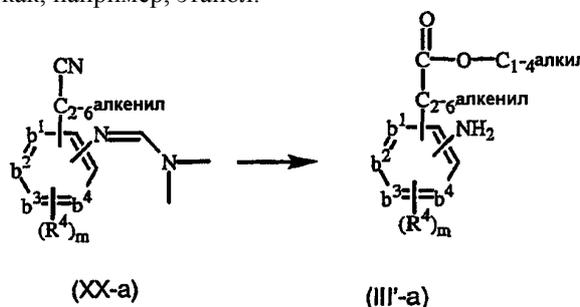
Промежуточные продукты формулы (II) могут быть получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XVII) с вводящим удаляемую группу агентом формулы (XIX), где W_1 представляет собой удаляемую группу и R представляет собой остальную часть вводящего уходящую группу агента, такого как, например, $POCl_3$.



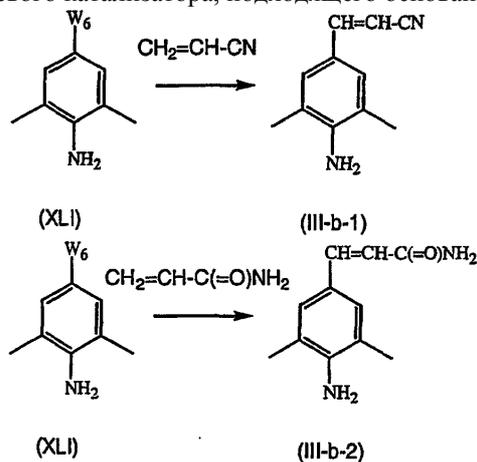
Промежуточные продукты формулы (III), где X_1 представляет собой NH, причем указанные промежуточные продукты представлены формулой (III-a), могут быть получены из промежуточного продукта формулы (XX) в присутствии $ZnCl_2$ и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол.



Промежуточные продукты (III'-a), как показано ниже, могут быть получены из промежуточного соединения формулы (XX), где R^3 представляет собой C_{2-6} алкенил, замещенный CN, причем указанный промежуточный продукт представлен формулой (XX-a), в присутствии $ZnCl_2$ и в присутствии подходящего C_{1-4} алкил-ОН, такого как, например, этанол.



Промежуточные соединения (III-b-1) и (III-b-2), как показано ниже, могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XLI) или его подходящей кислотно-аддитивной соли, где W_6 представляет собой подходящую уходящую группу, с акрилонитрилом или акриламидом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, подходящего основания и подходящего растворителя.



Подходящими уходящими группами в вышеуказанной реакции являются, например, галоген, трифлат, тозилат, мезилат и тому подобное. W_6 представляет собой предпочтительно галоген, более предпочтительно йод или бром.

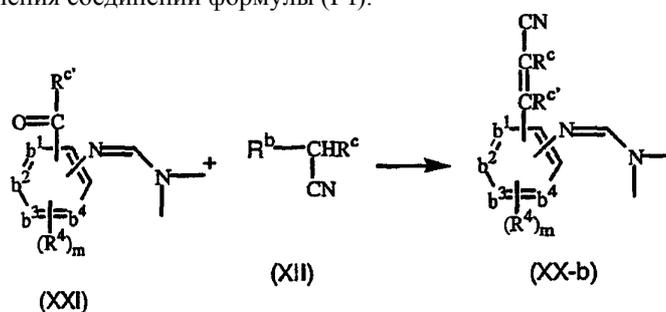
Палладиевый (Pd) катализатор может быть гомогенным Pd катализатором, таким как, например, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, бис(дипенилиденацетон)палладий, металацикпалладийтиометилфенилглутарамид и тому подобное, или гетерогенным Pd катализатором, таким как, например, палладий на угле, палладий на оксидах металлов, палладий на цеолитах. Палладиевый катализатор предпочтительно является гетерогенным Pd катализатором, более предпочтительно палладием на угле (Pd/C). Pd/C является регенерируемым, стабильным и относительно недорогим катализатором. Его можно легко выделить (фильтрованием) из реакционной смеси, благодаря чему снижается риск появления следов Pd в конечном продукте. Использование Pd/C устраняет также необходимость использования лигандов, таких как, например, фосфиновые лиганды, которые являются дорогими, токсичными соединениями и являются примесями, загрязняющими синтезированные продукты.

Подходящими основаниями в вышеуказанной реакции являются, например, ацетат натрия, ацетат калия, N,N-диэтилэтанамин, гидрокарбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобное.

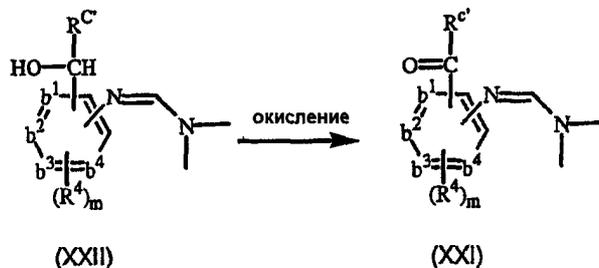
Подходящими растворителями в вышеуказанной реакции являются, например, ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, ионная жидкость, например [bmim]PF₆, N,N-диметилформамид, вода, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-пирролидинон и тому подобное.

Промежуточные соединения формулы (III-b-2) могут быть преобразованы в промежуточное соединение формулы (III-b-1) в присутствии подходящего дегидратирующего агента. Дегидратация может быть проведена по методикам, хорошо известным специалистам в данной области, таким как методики, описанные в публикации "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley and Sons, Inc, 1999, p. 1983-1985, которая включена здесь в качестве ссылки. В указанной ссылке перечислены различные подходящие реагенты, такие как, например, $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $ClSO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, полифосфатный эфир, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан, 2,2,2-трихлор-2,2-дигидро-1,3,2-диоксафосфолан, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCOCl$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_2CN=CCl_2$, 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ и тому подобное. Все реагенты, перечисленные в указанной публикации, включены здесь в качестве ссылки.

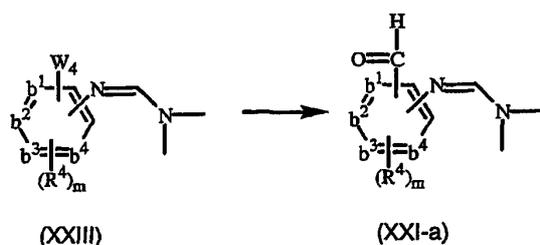
Промежуточные соединения формулы (XX), где R^3 представляет собой $CR^c=CR^c-CN$, где R^c и R^c имеют значения, указанные здесь выше, причем указанные промежуточные продукты представлены формулой (XX-b), могут быть получены из промежуточного соединения формулы (XXI) реакцией, описанной выше для получения соединений формулы (I-f).



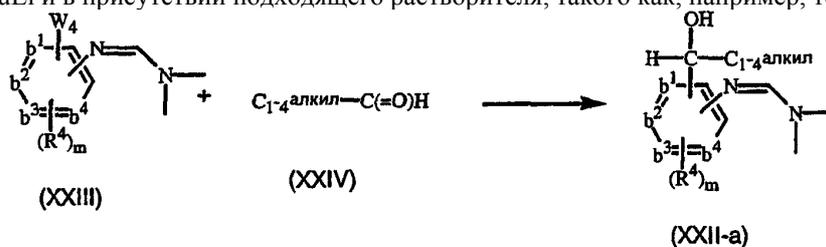
Промежуточные соединения формулы (XXI) могут быть получены окислением промежуточного соединения формулы (XXII) в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как, например, $KMnO_4$, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид и трис-[2-(2-метоксиэтокси)этил]амин.



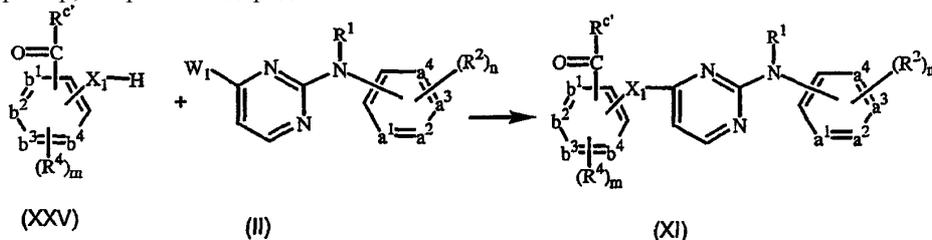
Промежуточные соединения формулы (XXI), где R^c представляет собой H, причем указанные промежуточные соединения представлены формулой (XXI-a), могут быть также получены взаимодействием промежуточного продукта формулы (XXIII), где W_4 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, например бром, с N,N-диметилформамидом в присутствии $nBuLi$ и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



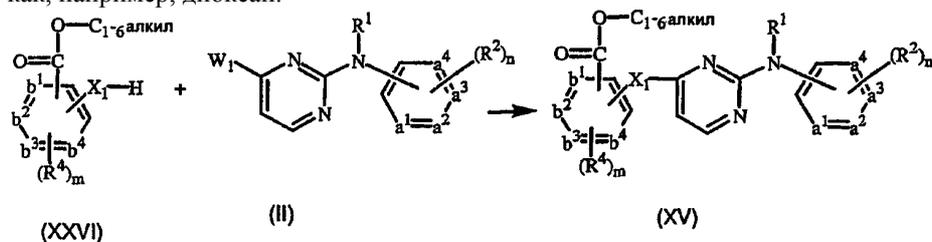
Промежуточные соединения формулы (XXII), где R^{c'} представляет собой C₁₋₄алкил, причем указанные промежуточные соединения представлены формулой (XXII-a), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXIII) с промежуточным соединением формулы (XXIV) в присутствии nBuLi и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



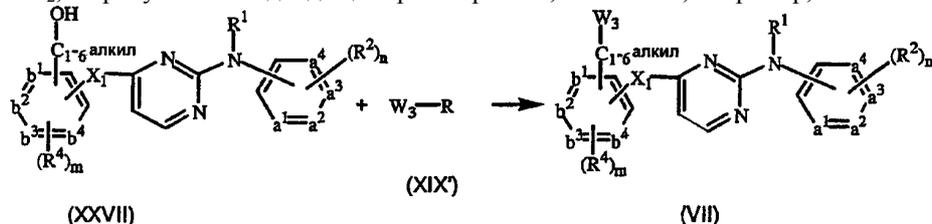
Промежуточные соединения формулы (XI) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXV) с промежуточным соединением формулы (II), необязательно, в присутствии подходящего основания, такого как, например, 1-метилпирролидин-2-он, или подходящей кислоты, такой как, например, хлористо-водородная кислота.



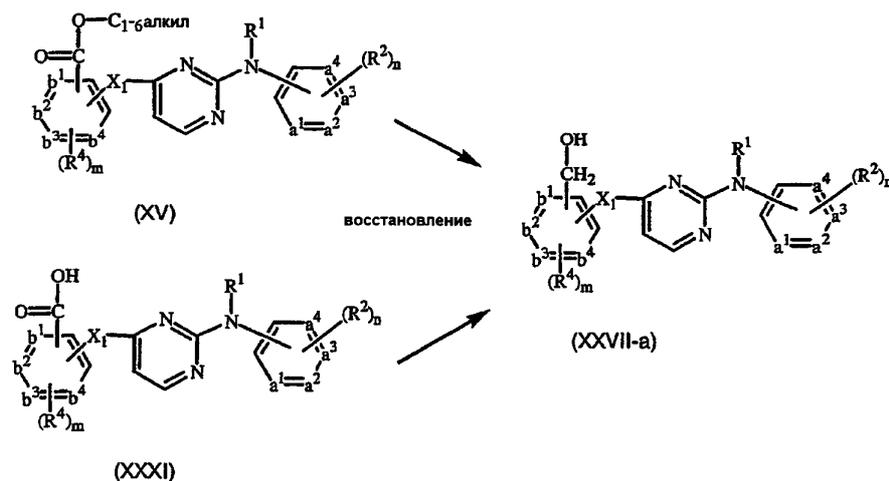
Промежуточные соединения формулы (XV) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXVI) с промежуточным соединением формулы (II) в присутствии подходящего основания, такого как, например, 1-метилпирролидин-2-он и гидрид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан.



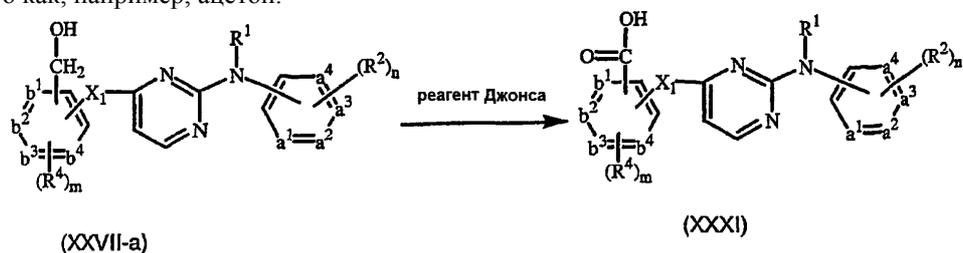
Промежуточные соединения формулы (VII) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XXVII) с вводящим уходящую группу агентом формулы (XIX'), таким как, например, SOCl₂, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид.



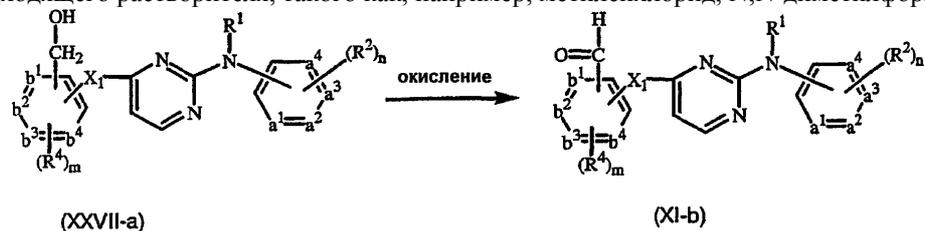
Промежуточные соединения формулы (XXVII), где C₁₋₆алкил представляет собой CH₂, причем указанные промежуточные соединения представлены формулой (XXVII-a), могут быть получены восстановлением промежуточного соединения формулы (XV) или формулы (XXXI) подходящим восстанавливающим агентом, таким как, например, LiAlH₄, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



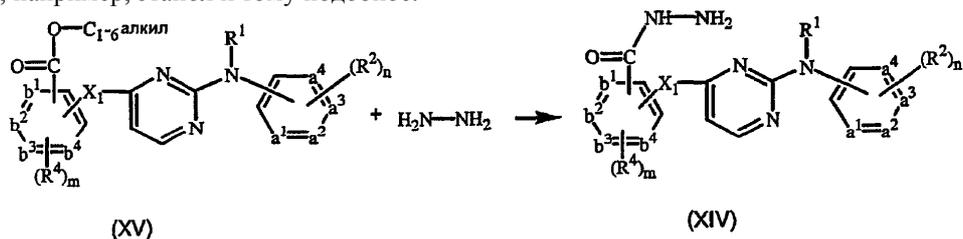
Промежуточные соединения формулы (XXVII-a) могут быть преобразованы в промежуточное соединение формулы (XXXI) взаимодействием с реагентом Джонса в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетон.



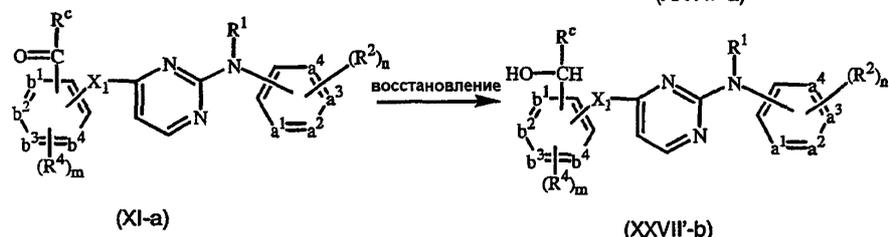
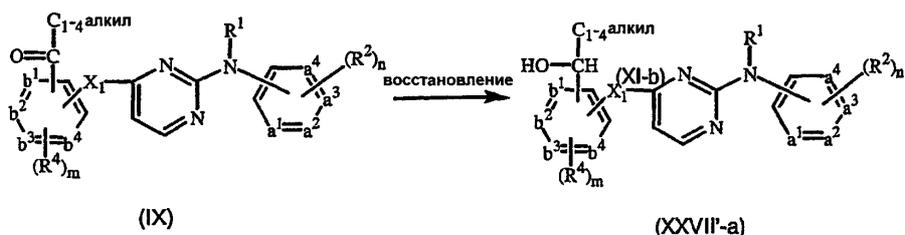
Промежуточные соединения формулы (XI-b) могут быть получены окислением промежуточного соединения формулы (XXVII-a) в присутствии подходящего окисляющего агента, такого как, например, MnO₂, и подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид, N,N-диметилформамид.



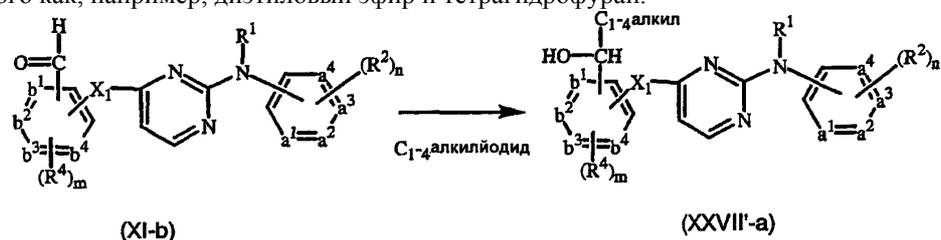
Промежуточные соединения формулы (XIV) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XV) с H₂N-NH₂ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, этанол и тому подобное.



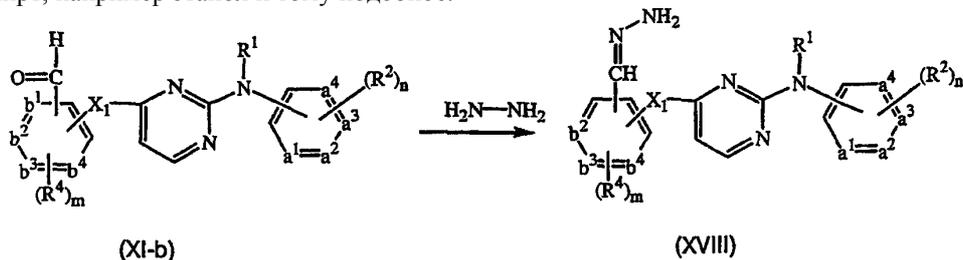
Промежуточные соединения формулы (IX) и (XI-a) могут быть восстановлены в промежуточное соединение формулы (XXVII'-a) и (XXVII'-b) в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, NaBH₄, LiAlH₄ или BuLi, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или спирт, например метанол, этанол и тому подобное.



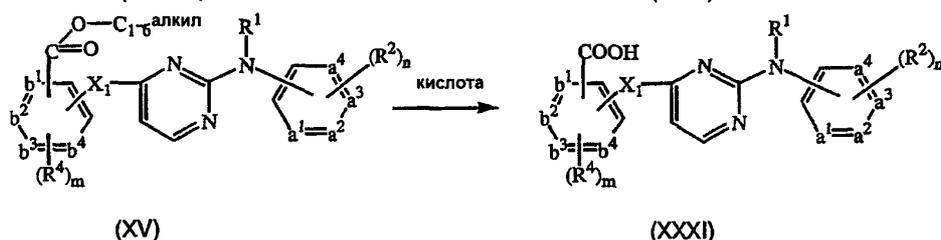
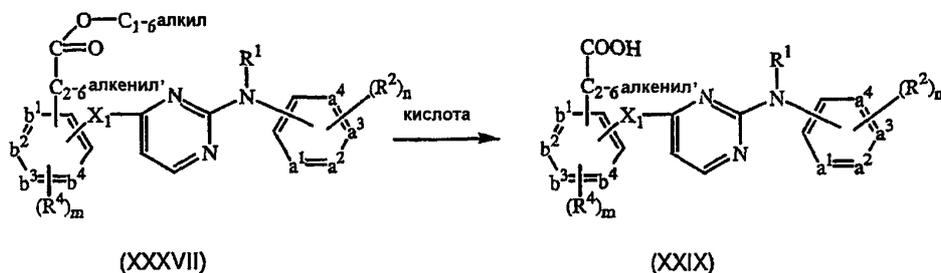
Промежуточное соединение формулы (XI-b) может быть преобразовано в промежуточное соединение формулы (XXVII'-a) взаимодействием с C₁₋₄алкилиодидом в присутствии Mg и подходящего растворителя, такого как, например, диэтиловый эфир и тетрагидрофуран.



Промежуточные соединения формулы (XVIII) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XI-b) с H₂N-NH₂ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол и тому подобное.

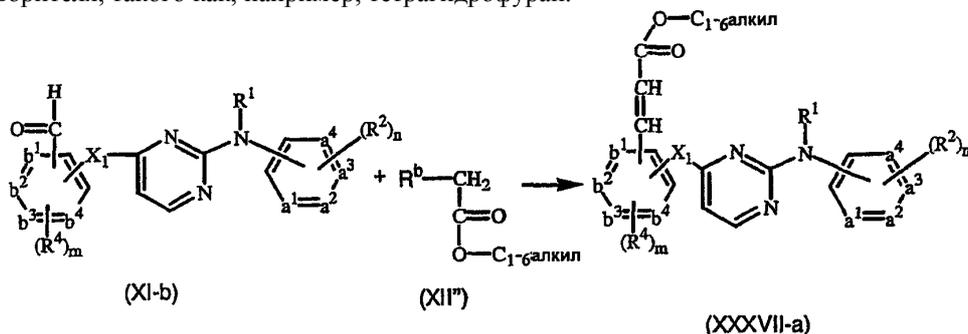


Промежуточные соединения формулы (XXIX) или (XXXI) могут быть получены гидролизом промежуточного продукта формулы (XXXVII), где C₂₋₆алкенил представляет собой C₂₋₆алкенил, необязательно замещенный циано, или промежуточного соединения формулы (XV) в присутствии подходящего водного раствора кислоты, такого как, например, 2н. хлористо-водородная кислота и тому подобное, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например изoproпанол и тому подобное.

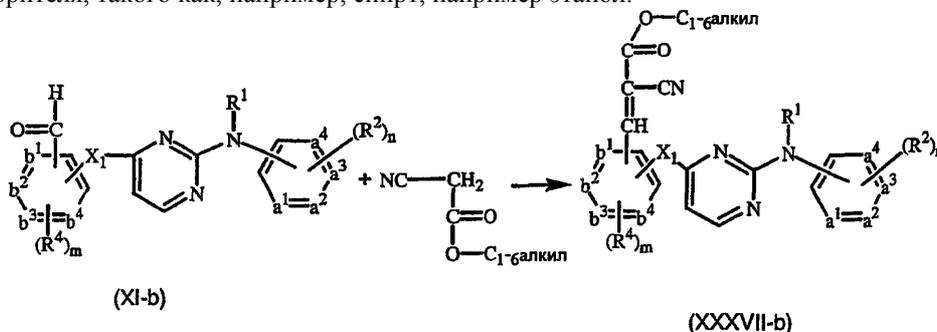


Промежуточные соединения формулы (XXXVII), где C₂₋₆алкенил представляет собой CH=CH, причем указанные промежуточные соединения представлены формулой (XXXVII-a), могут быть получены

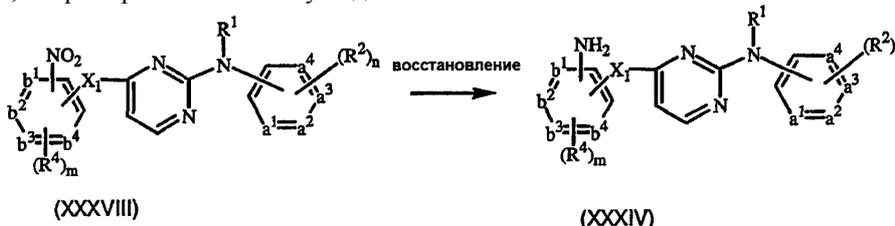
взаимодействием промежуточного соединения формулы (XI-b) с реагентом Виттига или Хорнера-Эммонса формулы (XII"), где R^b представляет собой, например, (фенил)₃P⁺-Cl⁻ или (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, который можно рассматривать как подходящий предшественник фосфоронида, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



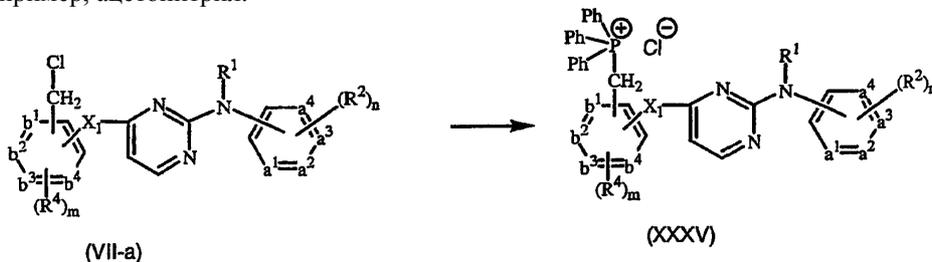
Промежуточные соединения формулы (XXXVII), где C₂₋₆-алкенил представляет собой CH=C(CN)-, причем указанные промежуточные соединения представлены формулой (XXXVII-b), могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XI-b) с соединением формулы NC-CH₂-C(=O)-O-C₁₋₆алкил в присутствии подходящего основания, такого как, например, пиперидин, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол.



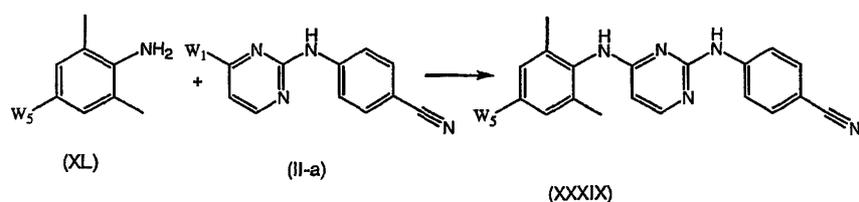
Промежуточные соединения формулы (XXXIV) могут быть получены восстановлением промежуточного соединения формулы (XXXVIII) в присутствии H₂ и подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле или никель Ренея, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол и тому подобное.



Промежуточные соединения формулы (XXXV) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (VII-a) в присутствии трифенилфосфина и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.



Промежуточные соединения формулы (XXXIX) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения формулы (XL) с промежуточным соединением формулы (II-a), где W₅ и W₁ имеют значения, указанные выше.



Соединения формулы (I), получаемые вышеописанными способами, можно синтезировать в виде смеси стереоизомерных форм, в частности, в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга по известным в данной области процедурам разделения. Рацемические соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие формы диастереомерных солей взаимодействием с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, селективной или фракционной кристаллизацией и из них выделяют энантиомеры обработкой щелочью. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут быть также получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных материалов, при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если требуется получить определенный стереоизомер, указанное соединение предпочтительно нужно синтезировать стереоспецифическими способами получения. В указанных способах выгодным образом будут использованы энантиомерно чистые исходные материалы.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что в описанных выше способах функциональные группы промежуточных соединений может быть необходимо защитить защитными группами.

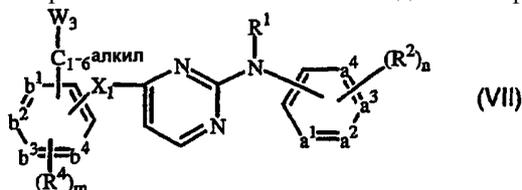
Функциональные группы, которые желательнее защитить, включают гидроксильные, амино и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксильных групп включают триалкилсилильные группы (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), бензил и тетрагидропиранил. Подходящие защитные группы для аминов включают трет-бутилоксикарбонил или бензилоксикарбонил. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают C₁₋₆алкиловые или бензиловые эфиры.

Защиту и снятие защиты функциональных групп можно проводить до или после стадии реакции.

Использование защитных групп полно описано в «Protective Groups in Organic Chemistry», edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and "Protective groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

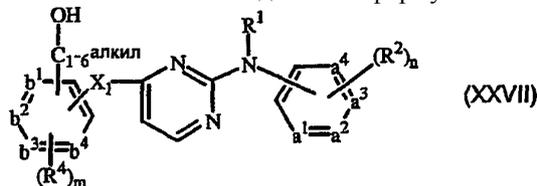
Настоящее изобретение относится также к новым соединениям формул (VII), (XXVII), (XXIX) и (XXXVII), которые могут быть использованы в качестве промежуточных соединений при синтезе соединений формулы (I) и которые обладают также ингибирующей репликацию ВИЧ активностью.

В частности, настоящее изобретение относится также к соединению формулы



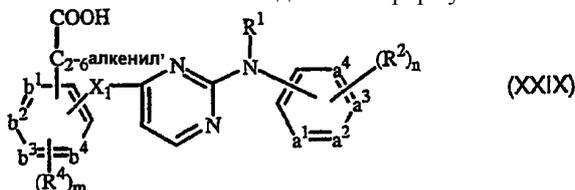
его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичному амину и стереохимически изомерной форме, где R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- и -b¹=b²-b³=b⁴- имеют значения, указанные здесь выше для соединений формулы (I), и W₃ представляет собой подходящую удаляемую группу, такую как, например, галоген, например хлор и тому подобное.

Настоящее изобретение относится также к соединению формулы



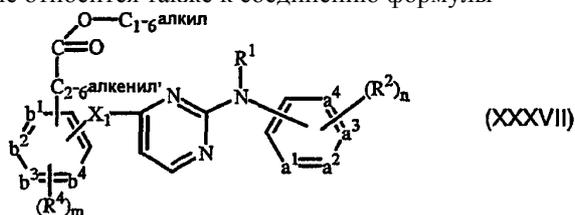
его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичному амину и стереохимически изомерной форме, где R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- и -b¹=b²-b³=b⁴- имеют значения, указанные здесь выше для соединений формулы (I).

Настоящее изобретение относится также к соединению формулы



его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичному амину и стереохимически изомерной форме, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2=a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2=b^3=b^4-$ имеют значения, указанные здесь выше для соединений формулы (I), и C_{2-6} алкенил' представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный циано.

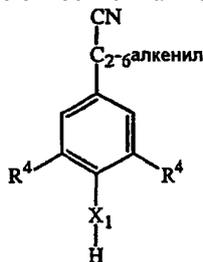
Настоящее изобретение относится также к соединению формулы



его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичному амину и стереохимически изомерной форме, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2=a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2=b^3=b^4-$ имеют значения, указанные здесь выше для соединений формулы (I), и C_{2-6} алкенил' представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный циано.

Соединения формулы (III-b), как изображено ниже, принимают участие в синтезе соединений формулы (I).

Следовательно, настоящее изобретение относится также к соединению формулы (III-b)



(III-b)

его N-оксиду, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичному амину и стереохимически изомерной форме, где R^4 и X_1 имеют значения, указанные здесь выше для соединений формулы (I).

Предпочтительными соединениями формулы (III-b) являются такие соединения, у которых X_1 представляет собой NH. Более предпочтительными соединениями формулы (III-b) являются такие соединения, где X_1 представляет собой NH и C_{2-6} алкенил представляет собой $CH=CH$. Наиболее предпочтительными соединениями формулы (III-b) являются соединения формулы (III-b-1), как описано здесь выше.

Соединения формул (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) и (XXXVII) обнаруживают антиретровирусные свойства (ингибирующие обратную транскриптазу свойства), в частности, против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), который является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИД) у людей. Вирус ВИЧ предпочтительно инфицирует T-4-клетки человека и разрушает их или изменяет их нормальную функцию, особенно координацию иммунной системы. В результате этого инфицированный пациент имеет всегда пониженным число T-4-клеток, которые, кроме того, действуют аномально. Поэтому система иммунологической защиты не способна бороться с инфекциями и неоплазмами и ВИЧ-инфицированный субъект обычно погибает из-за условно-патогенных инфекций, таких как пневмония, или из-за раковых заболеваний. Другие состояния, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией, включают тромбоцитопению, саркому Капоши и инфекцию центральной нервной системы, характеризующуюся прогрессирующим демиелинированием, приводящим к деменции и симптомам, таким как прогрессирующая дизартрия, атаксия и дезориентировка. ВИЧ-инфекция далее ассоциирована также с периферической невропатией, прогрессирующей генерализованной лимфаденопатией (PGL) и СПИД-ассоциированным комплексом (ARC).

Настоящие соединения проявляют также активность против штаммов ВИЧ, устойчивых к лекарственному средству или множеству лекарственных средств, особенно штаммов ВИЧ-1, устойчивых к лекарственному средству или множеству лекарственных средств, более конкретно настоящие соединения обнаруживают активность против штаммов ВИЧ, особенно ВИЧ-1, которые имеют приобретенную устойчивость к одному или нескольким ингибиторам известной в данной области нуклеозидной обратной транскриптазы. Известные в данной области ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы, в частности коммерческие ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы являются ингибиторами нуклеозидной обратной транскриптазы, иными, чем настоящие соединения. Настоящие соединения имеют также слабую или не имеют аффинность связывания с кислотным гликопротеином α -1 человека; кислотный гликопротеин α -1 человека не оказывает влияния или оказывает только слабое влияние на анти-ВИЧ-активность настоящих соединений.

Благодаря их антиретровирусным свойствам, в частности анти-ВИЧ-свойствам, особенно анти-ВИЧ-1-активности, соединения формулы (I), их N-оксиды, фармацевтически приемлемые аддитивные соли, четвертичные амины и их стереохимически изомерные формы могут использоваться при лечении индивидуумов, инфицированных ВИЧ, и для профилактики указанных инфекций. Обычно соединения по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении теплокровных животных, инфицированных вирусами, существование которых опосредуется ферментом обратной транскриптазой или зависит от него. Состояния, которые можно предупредить или лечить соединениями настоящего изобретения, особенно состояниями, ассоциированными с ВИЧ и другими патогенными ретровирусами, включают СПИД, СПИД-ассоциированный комплекс (ARC), прогрессивную генерализованную лимфаденопатию (PGL), а также хронические заболевания центральной нервной системы, вызванные ретровирусами, такие как, например, ВИЧ-опосредованная деменция и рассеянный склероз.

Соединения по настоящему изобретению или любую подгруппу можно, следовательно, использовать в качестве лекарственных средств против вышеуказанных состояний. Такое использование в качестве лекарственного средства или способ лечения включает введение ВИЧ-инфицированным субъектам количества, эффективного для борьбы с состояниями, ассоциированными с ВИЧ и другими патогенными ретровирусами, особенно ВИЧ-1. В частности, соединения формулы (I) могут быть использованы при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекций.

С точки зрения использования соединений формулы (I), здесь предложен способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих вирусными инфекциями, особенно ВИЧ-инфекциями, или способ профилактики теплокровных животных, в том числе людей, страдающих указанными инфекциями. Указанный способ включает введение, предпочтительно пероральное введение, эффективного количества соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой аддитивной соли, четвертичного амина или возможной стереоизомерной формы теплокровным животным, в том числе людям.

Настоящее изобретение относится также к композиции для лечения вирусных инфекций, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Соединения по настоящему изобретению или их любую подгруппу можно изготовить в виде разных фармацевтических форм для целей введения. В качестве подходящих композиций здесь можно цитировать все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по данному изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно, в виде аддитивной соли, в качестве активного ингредиента смешивают для получения тонкой смеси с фармацевтически приемлемым носителем, носитель может иметь различные формы, зависящие от формы препарата, нужного для введения. Такие фармацевтические композиции желательны в виде стандартной лекарственной формы, подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, подкожно или парентеральной инъекцией. Например, при получении композиций в виде пероральной лекарственной формы можно использовать любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и тому подобное в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, разрыхляющие агенты и тому подобное в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Ввиду легкости их введения, таблетки и капсулы представляют собой наиболее удобные пероральные стандартные лекарственные формы, в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. В парентеральных композициях носитель обычно включает стерильную воду, по меньшей мере, большей частью, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, для повышения растворимости. Например, можно получить инъекционные растворы, в которых носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора и раствора глюкозы. Можно также получить инъекционные суспензии, в этом случае могут быть использованы жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобное. Включены также препараты в виде твердых форм, которые предназначены для преобразования, незадолго до применения, в препараты в виде жидкой формы. В композициях, подходящих для подкожного введения, носитель, необязательно, включает агент, повышающий проницаемость, и/или подходящий смачивающий агент, необязательно в сочетании с подходящими добавками любой природы в небольших количествах, такие добавки не оказывают значительного вредного действия на кожу. Указанные добавки могут облегчить введение в кожу и/или могут помочь при получении требуемых композиций. Указанные композиции могут быть введены различными путями, например, в виде чрескожного пластыря, в виде наносимого пятна или в виде мази. Соединения по настоящему изобретению могут быть также введены посредством ингаляции или инсуффляции при помощи способов и готовых препаративных форм, используемых в данной области для введения посредством данного пути. Так, обычно соединения настоящего изобретения могут быть введены в легкие в виде раствора, суспензии или сухого порошка. Любая система, разработанная для доставки растворов, суспензий или сухих порошков посредством пероральной или назальной ингаляции или инсуффляции, является подходящей для введения настоящих соединений.

Для повышения растворимости соединений формулы (I) в композиции могут быть включены подходящие ингредиенты, например циклодекстрины. Подходящими циклодекстринами являются α -, β -, γ -циклодекстрины или их простые эфиры и смешанные эфиры, в которых одна или несколько гидроксигрупп ангидроглюкозидных звеньев циклодекстрина замещены C_{1-6} алкилом, особенно метилом, этилом или изопропилом, например произвольно метилированные β -CD; гидрокси- C_{1-6} алкилом, особенно гидроксиэтилом, гидроксипропилом или гидроксипропилом; карбокси- C_{1-6} алкилом, особенно карбоксиметилом или карбоксиэтилом; C_{1-6} алкилкарбонилем, особенно ацетилом. Особенно заслуживающими внимания в качестве комплексообразующих средств и/или солубилизаторов являются β -CD, произвольно метилированный β -CD, 2,6-диметил- β -CD, 2-гидроксиэтил- β -CD, 2-гидроксипропил- β -CD и (2-карбоксиметокси)пропил- β -CD и особенно 2-гидроксипропил- β -CD (2-HP- β -CD).

Термин «смешанный простой эфир» означает производные циклодекстрина, у которых по меньшей мере две гидроксигруппы циклодекстрина преобразованы в простые эфиры различными группами, такими как, например, гидроксипропил и гидроксиэтил.

Среднее молярное замещение (M.S.) используют как показатель среднего числа молей алкоксизвеньев на моль ангидроглюкозы. Средняя степень замещения (D.S.) относится к среднему числу замещенных гидроксильных групп на звено ангидроглюкозы. Величину M.S. и D.S. можно определить различными аналитическими способами, такими как ядерный магнитный резонанс (ЯМР), масс-спектрометрия (МС) и инфракрасная спектроскопия (ИК). В зависимости от используемого способа для одного данного производного циклодекстрина могут быть получены незначительно различающиеся величины. При измерении масс-спектрометрией величина M.S. предпочтительно составляет от 0,125 до 10 и величина D.S. предпочтительно составляет от 0,125 до 3.

Другие подходящие композиции для перорального или ректального введения включают частицы, состоящие из твердой дисперсии, включающей соединение формулы (I) и один или несколько подходящих фармацевтически приемлемых водорастворимых полимеров.

Термин «твердая дисперсия», используемый здесь, означает систему в твердом состоянии (в отличие от жидкого или газообразного состояния), включающую по меньшей мере два компонента, в данном случае соединение формулы (I) и водорастворимый полимер, в которой один компонент диспергирован более или менее равномерно на всем протяжении другого компонента или компонентов (в данном случае включают дополнительные фармацевтически приемлемые агенты, используемые при изготовлении препаратов и обычно известные в данной области, такие как пластификаторы, консерванты и тому подобное). Когда указанная дисперсия компонентов является такой, что система является химически и физически однородной или гомогенной на всем протяжении или состоит из одной фазы, как определено в термодинамике, такая твердая дисперсия будет называться «твердым раствором». Твердые растворы являются предпочтительно физическими системами, поскольку компоненты в нем обычно являются биологически доступными для организмов, в которые их вводят. Такое преимущество можно, вероятно, объяснить легкостью, с которой указанные твердые растворы могут образовывать жидкие растворы при контактировании с жидкой средой, такой как желудочно-кишечный сок. Легкость растворения можно приписать, по меньшей мере, частично тому факту, что энергия, требуемая для растворения компонентов из твердого раствора, меньше, чем энергия, требуемая для растворения компонентов из кристаллической или микрокристаллической твердой фазы.

Термин «твердая дисперсия» включает также дисперсии, которые являются менее гомогенными на всем протяжении, чем твердые растворы. Такие дисперсии не являются химически и физически однородными на всем протяжении или включают более чем одну фазу. Например, термин «твердая дисперсия» относится также к системе, имеющей зоны или небольшие области, в которых аморфное, микрокристаллическое или кристаллическое соединение формулы (I) или аморфный, микрокристаллический или кристаллический водорастворимый полимер или оба диспергированы более или менее равномерно в другой фазе, включающей водорастворимый полимер или соединение формулы (I), или твердый раствор, включающий соединение формулы (I) и водорастворимый полимер. Такие зоны являются областями в твердой дисперсии, характерно отмеченными некоторой физической особенностью, небольшим размером и равномерно и произвольно распределенными на всем протяжении твердой дисперсии.

Для получения твердых дисперсий существуют различные способы, включающие экструзию из расплава, распылительную сушку и упаривание раствора.

Способ упаривания раствора включает следующие стадии:

a) растворение соединения формулы (I) и водорастворимого полимера в подходящем растворителе, необязательно, при повышенных температурах;

b) нагревание раствора, полученного в стадии a), необязательно, в вакууме до тех пор, пока растворитель не выпарится. Раствор может быть также вылит на большую поверхность, так чтобы образовывалась тонкая пленка и из нее происходило выпаривание растворителя.

В способе распылительной сушки два компонента также растворяют в подходящем растворителе и образовавшийся раствор затем распыляют через сопло распылительной сушки с последующим выпариванием растворителя из образовавшихся капель при повышенных температурах.

Предпочтительным способом получения указанных твердых дисперсий является способ экструзии из расплава, включающий следующие стадии:

- a) смешивание соединения формулы (I) и подходящего водорастворимого полимера,
- b) необязательное смешивание добавок с полученной таким образом смесью,
- c) нагревание и перемешивание таким образом полученной смеси до получения гомогенного расплава,
- d) пропускание с принудительной подачей полученного таким образом расплава через одно или несколько сопел и
- e) охлаждение расплава до тех пор, пока он не отвердится.

Термины «плавить» и «плавление» должны быть интерпретированы в широких пределах. Указанные термины не только означают преобразование из твердого состояния в жидкое состояние, но относятся также к преобразованию в стеклообразное состояние или эластичное состояние, и в таких терминах один компонент смеси может стать погруженным более или менее гомогенно в другом. В некоторых случаях один компонент будет плавиться и другой компонент(ы) будет растворяться в расплаве, образуя таким образом раствор, который при охлаждении может образовывать твердый раствор, имеющий благоприятные свойства растворения.

После получения твердых дисперсий, как описано выше, полученные продукты могут быть, необязательно, размолоты и просеяны.

Продукт в виде твердой дисперсии можно размолоть или измельчить до частиц, имеющих размер меньше чем 600 мкм, предпочтительно меньше чем 400 мкм и наиболее предпочтительно меньше чем 125 мкм.

Частицы, полученные, как описано выше, можно затем преобразовать общепринятыми способами в фармацевтические дозированные формы, такие как таблетки и капсулы.

Очевидно, что специалист в данной области будет в состоянии оптимизировать параметры описанных выше способов получения твердых дисперсий, такие как наиболее подходящий растворитель, рабочая температура, тип используемой аппаратуры, скорость распылительной сушки, пропускная способность в экструдере для расплава.

Водорастворимыми полимерами в частицах являются полимеры, которые имеют кажущуюся вязкость при растворении при 20°C в водном растворе при 2% (мас./об.) от 1 до 5000 мПа, более предпочтительно от 1 до 700 мПа и наиболее предпочтительно от 1 до 100 мПа. Подходящие водорастворимые полимеры включают, например, алкилцеллюлозы, гидроксилалкилцеллюлозы, гидроксилалкилалкилцеллюлозы, карбоксилалкилцеллюлозы, соли щелочных металлов карбоксилалкилцеллюлоз, карбоксилалкилалкилцеллюлозы, сложные эфиры карбоксилалкилцеллюлоз, крахмалы, пектины, производные хитина, ди-, олиго- и полисахариды, такие как трегалоза, альгиновая кислота или их соли щелочных металлов и аммония, каррагены, галоактоманнаны, трагакант, агар-агар, гуммиарабик, камедь рожкового дерева и ксантановая камедь, полиакриловые кислоты и их соли, полиметакриловые кислоты и их соли, сополимеры метакрилатов, поливинилового спирта, поливинилпирролидон, сополимеры поливинилпирролидона с винилацетатом, комбинации поливинилового спирта и поливинилпирролидона, полиалкиленоксиды и сополимеры оксида этилена и оксида пропилена. Предпочтительными водорастворимыми полимерами являются гидроксипропилметилцеллюлозы.

В качестве водорастворимого полимера при получении вышеуказанных частиц, как описано в WO 97/18839, может быть использован также один или несколько циклодекстринов. Указанные циклодекстрины включают фармацевтически приемлемые незамещенные и замещенные циклодекстрины, известные в данной области, более определенно, α -, β - или γ -циклодекстрины или их фармацевтически приемлемые производные.

Замещенные циклодекстрины, которые могут быть использованы для получения вышеописанных частиц, включают простые полиэфиры, описанные в патенте США 3459731. Следующими замещенными циклодекстринами являются простые эфиры, у которых водород одной или нескольких гидроксигрупп циклодекстрина заменен C_{1-6} алкилом, гидрокси- C_{1-6} алкилом, карбокси- C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкилоксикарбонил- C_{1-6} алкилом, или их смешанные простые эфиры. В частности, такими замещенными циклодекстринами являются простые эфиры, у которых водород одной или нескольких гидроксигрупп циклодекстрина заменен C_{1-3} алкилом, гидрокси- C_{2-4} алкилом, карбокси- C_{1-2} алкилом или более определенно метилом, этилом, гидроксипропилом, гидроксипропилом, гидроксипропилом, гидроксипропилом, карбоксиметилом или карбоксипропилом.

Особенно используемыми являются простые эфиры β -циклодекстрина, например диметил- β -циклодекстрин, как описано в *Drugs of the Future*, Vol. 9, № 8, p. 577-578 by M. Nogradi (1984), и простые полиэфиры β -циклодекстрина, причем примерами их являются, например, гидроксипропил- β -циклодекстрин и гидроксипропил- β -циклодекстрин. Таким алкиловым эфиром может быть метиловый эфир со степенью замещения приблизительно от 0,125 до 3, например приблизительно от 0,3 до 2. Такой гидроксипропилциклодекстрин, например, может быть получен взаимодействием между β -циклодекстрином и

оксидом пропилена и может иметь величину MS приблизительно от 0,125 до 10, например, приблизительно от 0,3 до 3.

Другим типом замещенных циклодекстринов являются сульфобутилциклодекстрины.

Отношение соединения формулы (I) к водорастворимому полимеру может варьировать в широких пределах. Например, можно применять отношения от 1/100 до 100/1. Представляющие интерес отношения соединения формулы (I) к циклодекстрину составляют приблизительно от 1/10 до 10/1. Представляющие больший интерес отношения соединения формулы (I) к циклодекстрину составляют приблизительно от 1/5 до 5/1.

Далее может быть удобно изготовить соединения формулы (I) в форме наночастиц, которые имеют модификатор поверхности, адсорбированный на его поверхности в количестве, достаточном для сохранения эффективного среднего размера частиц меньше чем 1000 нм. Считается, что пригодные модификаторы поверхности включают модификаторы, которые физически прилипают к поверхности соединения формулы (I), но не связываются химически с указанным соединением. Подходящие модификаторы поверхности можно предпочтительно выбрать из органических и неорганических фармацевтических эксципиентов. Такие эксципиенты включают различные полимеры, олигомеры с низкой молекулярной массой, природные продукты и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные модификаторы поверхности включают неионогенные и анионогенные поверхностно-активные вещества.

Еще один интересный путь включения соединений формулы (I) в композицию включает в себя способ приготовления фармацевтической композиции, при помощи которого соединения формулы (I) включают в гидрофильные полимеры и данную смесь наносят в качестве пленки-покрытия на многочисленные небольшие гранулы с получением, таким образом, композиции, которая может быть легко получена и которая является подходящей для получения фармацевтических дозированных форм для перорального введения.

Указанные гранулы включают центральную, округленную или сферическую сердцевину, пленку-покрытие из гидрофильного полимера и соединения формулы (I) и, необязательно, слой-покрытие для герметизации.

Материалы, подходящие для использования в качестве сердцевин в гранулах, являются разнообразными, при условии, что указанные материалы являются фармацевтически приемлемыми и имеют подходящие размеры и прочность. Примерами таких материалов являются полимеры, неорганические вещества, органические вещества и сахараиды и их производные.

Особенно выгодным является изготовление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде унифицированной лекарственной формы по причине легкости ее введения и однородности дозировки. Унифицированные лекарственные формы, используемые здесь, относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве унифицированных доз, причем каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, вычисленного для вызывания нужного терапевтического действия, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких унифицированных лекарственных форм являются таблетки (в том числе таблетки с насечками или таблетки с покрытиями), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и тому подобное и их разделенные кратные части.

Специалист в области лечения ВИЧ-инфекции может определить эффективное суточное количество из представленных здесь результатов испытания. В общем, предполагается, что эффективное суточное количество должно быть от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Может быть подходящим назначение требуемой дозы в виде двух, трех, четырех или более субдоз, вводимых при подходящих интервалах времени на протяжении дня. Такие субдозы могут быть изготовлены в виде унифицированных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг, особенно от 5 до 200 мг активного ингредиента на унифицированную лекарственную форму.

Точная доза и частота введения зависят от конкретного используемого соединения формулы (I), определенного, подвергаемого лечению состояния, тяжести подвергаемого лечению состояния, возраста, массы и общего физического состояния определенного пациента, а также другого лекарственного средства, которое может принимать индивидуум, что хорошо известно специалисту в данной области. Кроме того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или повышено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки лечащего врача, прописывающего соединения настоящего изобретения. Эффективные диапазоны суточных количеств, указанные здесь выше, являются, следовательно, только методическими рекомендациями и в никакой мере не предназначены для ограничения объема или использования изобретения.

Настоящие соединения формулы (I) можно использовать отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, такими как противовирусные средства, антибиотики, иммуномодуляторы или вакцины для лечения вирусных инфекций. Их можно также использовать отдельно или в комбинации с другими профилактическими агентами для профилактики вирусных инфекций. Настоящие соединения могут быть использованы в вакцинах и способах для защиты индивидуумов от вирусных инфекций на протяжении продолжительного периода времени. Соединения можно использовать в таких вакцинах либо отдельно, либо вместе с другими соединениями настоящего изобретения или вместе с другими анти-

вирусными агентами способом, совместимым с общепринятым использованием ингибиторов обратной транскриптазы в вакцинах. Так, настоящие соединения можно смешать с фармацевтически приемлемыми адьювантами, обычно используемыми в вакцинах, и ввести в профилактически эффективном количестве для защиты индивидуумов на протяжении продолжительного периода времени от ВИЧ-инфекции.

Кроме того, в качестве лекарственного средства может быть использована комбинация антиретровирусного соединения и соединения формулы (I). Таким образом, настоящее изобретение относится также к продукту, содержащему (а) соединение формулы (I) и (b) другое антиретровирусное соединение, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении против ВИЧ. Различные лекарственные средства могут быть объединены в виде одного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанными другими антиретровирусными соединениями могут быть известные антиретровирусные соединения, такие как сурамин, пентамин, тимопентин, кастаноспермин, декастран (декстрансульфат), фоскарнет-натрий (тринатрийфосфоноформат), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, например зидовудин (3'-азидо-3'-деокситимидин, AZT), диданозин (2',3'-дидеоксиинозин; ddl), залцитабин (дидеоксцитидин, ddC) или ламивудин (2',3'-дидеокси-3'-тиацитидин, 3ТС), ставудин (2',3'-дидегидро-3'-деокситимидин, d4Т), абакавир и тому подобное; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как невирапин (11-циклопропил-5,11-дигидро-4-метил-6Н-дипиридо[3,2-b:2',3'-e][1,4]диазепин-6-он), эфавиренц, делавирдин, ТМС-120, ТМС-125 и тому подобное; фосфонатные ингибиторы обратной транскриптазы, например тенофовир и тому подобное; соединения типа ТИВО (тетрагидроимидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепин-2(1H)-она и -тиона), например (S)-8-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-5-метил-6-(3-метил-2-бутенил)имидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепин-2(1H)-тион; соединения типа α -АРА (α -анилинофенилацетамина), например α -[(2-нитрофенил)амино]-2,6-дихлорбензолацетамид и тому подобное; ингибиторы транс-активирующих белков, такие как ТАТ-ингибиторы, например RO-5-3335, или ингибиторы REV и тому подобное; ингибиторы протеазы, например индинавир, ритонавир, сахинавир, лопинавир (АВТ-378), нелфинавир, ампренавир, ТМС-126, ВМС-232632, VX-175 и тому подобное; ингибиторы слияния клеток, например Т-20, Т-1249 и тому подобное; антагонисты рецептора CXCR4, например AMD-3100 и тому подобное; ингибиторы вирусной интегразы; нуклеотидоподобные ингибиторы обратной интегразы, например тенофовир и тому подобное; ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, например гидроксимочевина и тому подобное.

Введением соединений по настоящему изобретению с другими антивирусными агентами, которые нацелены на разные события вирусного цикла жизни, можно усилить терапевтическое действие указанных соединений. Комбинационные терапии, как описано выше, обнаруживает синергический эффект в ингибировании репликации ВИЧ, так как каждый компонент комбинации действует на различный сайт репликации ВИЧ. Использование таких комбинаций может снизить дозу данного общепринятого антиретровирусного агента, который должен требоваться для достижения нужного терапевтического или профилактического действия, по сравнению со случаем, когда такой агент вводят в качестве монотерапии. Такие комбинации могут снизить или исключить побочные действия общепринятой антиретровирусной монотерапии, в то же время не мешая антивирусной активности агентов. Указанные комбинации снижают потенциал устойчивости к терапии одним агентом, в то же время минимизируя любую ассоциированную с этим токсичность. Такие комбинации могут также повысить эффективность общепринятого агента без повышения связанной с этим токсичности.

Соединения по настоящему изобретению могут быть также введены в комбинации с иммуномодулирующими агентами, например левамизолом, бропиримином, антителами против альфа-интерферона человека, интерфероном-альфа, интерлейкином 2, метионинэнкефалином, диэтилдитиокарбаматом, фактором некроза опухоли, налтрексоном и тому подобное; антибиотиками, например, пентамидинизетиотом и тому подобное; холинергическими агентами, например такрином, ривастигмином, донепезилом, галантамином и тому подобное; блокаторами каналов NMDA, например мемантином, для профилактики или борьбы с инфекцией и заболеваниями или симптомами заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, такими как СПИД и АРС, например деменция. Соединение формулы (I) можно также комбинировать с другим соединением формулы (I).

Хотя настоящее изобретение сфокусировано на использовании настоящих соединений для профилактики или лечения ВИЧ-инфекций; настоящие соединения можно также использовать в качестве ингибирующих агентов для других вирусов, которые зависят от аналогичных обратных транскриптаз для обязательных событий в их цикле жизни.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения.

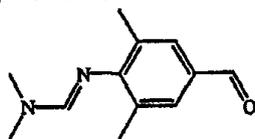
Экспериментальная часть

Ниже «ДМФ» обозначает N,N-диметилформамид, «ДИРЕ» обозначает диизопропиловый эфир, «ТГФ» обозначает тетрагидрофуран, «ДМА» обозначает N,N-диметилацетамид, «ДМСО» обозначает диметилсульфоксид, «ДМЕ» обозначает диметиловый эфир, «EtOAc» обозначает этилацетат, «EDCI» означает N¹-(этилкарбонимилоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамин.

А. Получение промежуточных соединений.

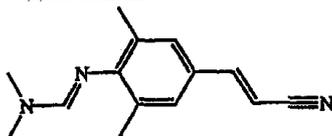
Пример А1.

а). Получение промежуточного соединения 1.



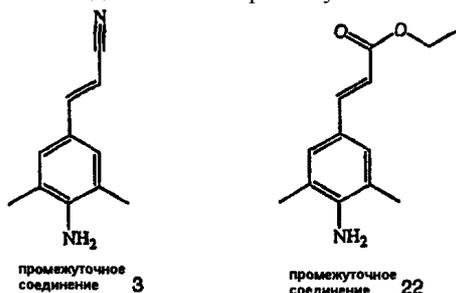
$n\text{BuLi}$ (0,012 моль) добавляют по каплям при -70°C к смеси N' -(4-бром-2,6-диметилфенил)- N,N -диметилметанимида (0,0078 моль) и ТГФ (20 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при -30°C в течение 30 мин, затем охлаждают до -70°C . По каплям добавляют смесь ДМФ (0,078 моль) и ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч, затем нагревают до 0°C , выливают в H_2O и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 1,8 г промежуточного соединения 1.

б). Получение промежуточного соединения 2.



Смесь диэтил(цианометил)фосфоната (0,0037 моль) и ТГФ (10 мл) охлаждают до 5°C в токе N_2 . Порциями добавляют трет-бутоксид калия (0,0037 моль). Смесь перемешивают при 5°C в течение 30 мин, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют смесь промежуточного соединения 1 (0,0024 моль) и ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 0,82 г (100%) промежуточного соединения 2.

с). Получение промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 22.



Смесь промежуточного соединения 2 (0,059 моль) и ZnCl_2 (0,299 моль) и этанола (150 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч, затем выливают в раствор K_2CO_3 (10% в воде) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (9 г) кристаллизуют из DIPE. Остаток отфильтровывают и сушат. Выход: 0,8 г (6%) промежуточного соединения 22. Фильтрат концентрируют и перекристаллизовывают из DIPE, получая при этом 6 г промежуточного соединения 3.

В альтернативном случае промежуточное соединение получают также следующим способом.

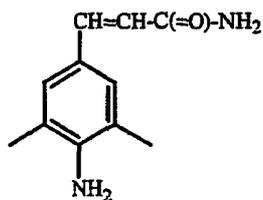
К раствору 159 г 4-йод-2,6-диметилбензоламина добавляют 63,8 г ацетата натрия. Реакционную смесь выдерживают в атмосфере азота. Добавляют 7 г увлажненного палладия на угле (Pd/C , 10%) и 64,4 мл акрилонитрила. Реакционную смесь нагревают до 130°C и перемешивают на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 0,5 л толуола и 0,5 л N,N -диметилацетамида. Реакционную смесь фильтруют через дикалит и фильтр промывают 0,5 л толуола. К смеси добавляют воду (6 л) и перемешивают в течение 30 мин. Слои разделяют. К водному слою добавляют 1 л толуола и смесь перемешивают в течение 30 мин. Слои разделяют снова. Отделенные органические слои собирают и растворитель выпаривают, получая при этом 123 г промежуточного соединения 3.

Промежуточное соединение 3 преобразуют в его гидрохлоридную соль следующим образом.

К смеси 123 г промежуточного соединения 3 в 630 мл этанола добавляют 1,25 л диизопропилового эфира. Реакционную смесь выдерживают в атмосфере азота. Смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют 120 мл бн. раствора соляной кислоты в 2-пропанола и смесь перемешивают в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют и остаток промывают 100 мл 2-пропанола. Образовавшийся остаток сушат при пониженном давлении при 50°C . Выход: 103 г (77%) соли хлористо-водородной кислоты (1:1) промежуточного соединения 3.

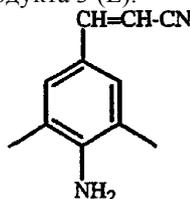
Промежуточное соединение 3 (E) получают следующим образом.

х). Получение промежуточного соединения 3а (E).

Промежуточное
соединение **3a (E)**

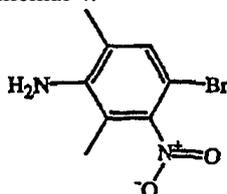
В 10 мл сухого ацетонитрила растворяют 2,00 г (10,0 ммоль) 4-бром-2,6-диметиланилина, 1,07 г (1,5 экв.) акриламида, 224 мг (0,1 экв.) Pd(OAc)₂, 609 мг (0,2 экв.) трис-(2-метилфенил)фосфина и 1,52 г N,N-диэтилэтанамина. Через смесь продувают N₂ в течение 20 мин и смесь перемешивают на протяжении ночи при 70°C. Смесь разбавляют 150 мл метиленхлорида, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушат (насыщ. NaCl, Na₂SO₄) и фильтруют. Растворитель выпаривают и остаток перемешивают в диизопропиловом эфире с последующим фильтрованием. Выход: 1,51 г (79,5%) промежуточного соединения 3a (E).

у). Получение промежуточного продукта 3 (E).

Промежуточное
соединение **3 (E)**

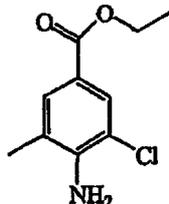
POCl₃ (3 мл) охлаждают до 0°C и добавляют 500 мг (2,63 ммоль) промежуточного соединения 3a (E). Спустя 30 мин охлаждающую баню убирают и смесь перемешивают на протяжении ночи при 20°C. Смесь добавляют по каплям к 150 мл диизопропилового эфира при энергичном перемешивании. Осадок отфильтровывают и промывают диизопропиловым эфиром. Остаток добавляют к смеси 100 мл этилацетата/100 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и смесь перемешивают. Отделяют слой этилацетата, сушат (насыщ. NaCl Na₂SO₄) и фильтруют. Растворитель выпаривают. Выход: 380 мг (84%) промежуточного соединения 3 (E).

d). Получение промежуточного соединения 4.



Смесь 4-бром-2,6-диметилбензоламина (0,024 моль) и H₂SO₄ (30 мл) перемешивают при -5°C. Медленно добавляют KNO₃ (0,024 моль). Смесь перемешивают при -5°C в течение 30 мин, выливают в H₂O и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают H₂O, отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,058 г, 95%) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/этилацетат; 70/30; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 4,1 г промежуточного соединения 4.

Пример A1A. Получение промежуточного соединения 28.



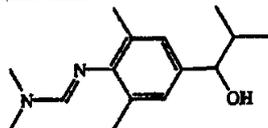
1-Хлорпирролидин-2,5-дион (0,032 моль) добавляют при 60°C к смеси этилового эфира 4-амино-3-метилбензойной кислоты [CAS 40800-65-5] (0,029 моль) в CH₃CN (50 мл). Смесь перемешивают и нагревают при слабом кипячении с обратным холодильником. Добавляют 10% K₂CO₃. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют. Остаток (6,6 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc; 85/15; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 5,2 г промежуточного соединения 28 (84%).

Пример А2.

Смесь 4-[(1,4-дигидро-4-оксо-2-пиримидинил)амино]бензонитрила (0,12 моль) в POCl_3 (90 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 20 мин. Реакционную смесь медленно выливают на 750 мл смеси лед/вода и твердую часть отделяют фильтрованием. Твердое вещество суспендируют в 500 мл воды и pH суспензии регулируют до нейтрального добавлением 20% раствора NaOH. Твердое вещество снова отделяют фильтрованием, суспендируют в 200 мл 2-пропанола и добавляют 1000 мл CH_2Cl_2 . Смесь нагревают до тех пор, пока все твердое вещество не растворится. После охлаждения до комнатной температуры водный слой отделяют и органический слой сушат. Во время удаления осушающего агента фильтрованием в фильтрате образуется белое твердое вещество. Дальнейшее охлаждение фильтрата в холодильнике с последующим фильтрованием дает 21,38 г (77,2%) [4-(4-хлор-2-пиримидинил)амино]бензонитрила (промеж. 5).

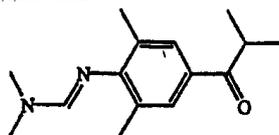
Пример А3.

а). Получение промежуточного соединения 6.



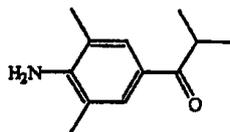
$n\text{BuLi}$ (0,024 моль) добавляют по каплям при -70°C к смеси N' -(4-бром-2,6-диметилфенил)- N,N -диметилметанимида (0,0157 ммоль) и ТГФ (50 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при -30°C в течение 30 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор 2-метилпропанола (0,055 моль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч, затем нагревают до 0°C , выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (6,7 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0,5; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракция 1: выход 1,5 г промежуточного соединения 6 (38%).

б). Получение промежуточного соединения 7.



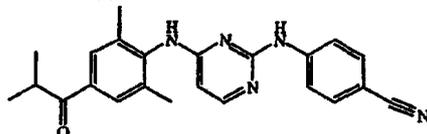
трис-[2-(2-Метоксиэтокси)этил]амин (0,0193 моль) добавляют при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 6 (0,0048 моль) в CH_2Cl_2 (20 мл). По частям добавляют KMnO_4 (0,0193 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, затем фильтруют через целит и промывают CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 10% K_2CO_3 , отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 1,2 г (100%) промежуточного соединения 7.

в). Получение промежуточного соединения 8.



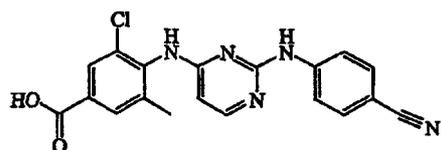
Смесь промежуточного соединения 7 (0,0043 моль) и ZnCl_2 (0,017 моль) в этаноле (20 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи, выливают в H_2O и экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 0,94 г (82%) промежуточного соединения 8.

d-1). Получение промежуточного соединения 9.



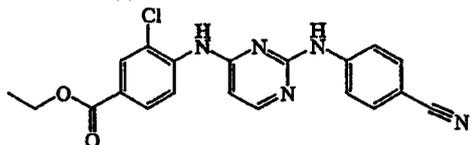
Смесь промежуточного соединения 8 (0,0049 моль) и промежуточного соединения 5 (0,0025 моль) перемешивают при 150°C в течение 2 ч и растворяют в смеси 10% $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,3 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Маточный слой очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98, 5/1,5; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,21 г промежуточного соединения 9.

d-2). Получение промежуточного соединения 29.



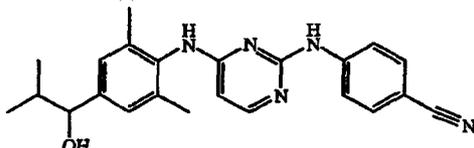
Смесь промежуточного соединения 28 (0,023 моль) и промежуточного соединения 5 (получен по способу A2) (0,025 моль) в 3н. HCl (10 мл) перемешивают при 105°C, затем нагревают до комнатной температуры и фильтруют. Осадок промывают DIPE и сушат. Выход: 8,4 г промежуточного соединения 29 (96%).

d-3). Получение промежуточного соединения 30.



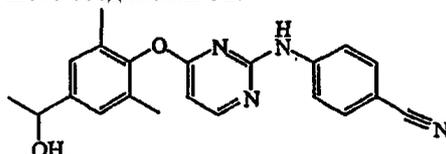
Смесь этилового эфира 4-амино-3-хлорбензойной кислоты [CAS 82765-44-4] (0,02 моль) и промежуточного соединения 5 (получен по способу A2) (0,0243 моль) в 1-метилпирролидин-2-оне (40 мл) перемешивают при 180°C в течение 2 ч, затем выливают в H₂O и экстрагируют 3 раза EtOAc (80 мл). Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (10 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 100% CH₂Cl₂; 15-30 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 1,7 г F1 и 1 г F2. F2 растворяют в диэтиловом эфире. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,95 г промежуточного соединения 30 (12%).

e-1). Получение промежуточного соединения 17.

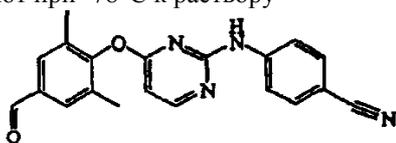


NaBH₄ (0,0001 моль) добавляют по частям при 5°C к смеси промежуточного соединения 9 (0,0001 моль) в этаноле (7 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при 5°C в течение 1 ч, выливают на лед и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,1 г) кристаллизуют из DIPE. Остаток отфильтровывают и сушат. Выход: 0,044 г промежуточного соединения 17.

e-2). Получение промежуточного соединения 32.

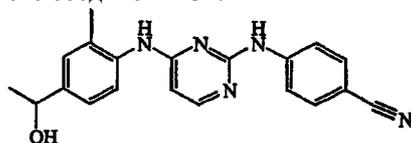


1,6 М BuLi (0,009 моль) добавляют при -78°C к раствору

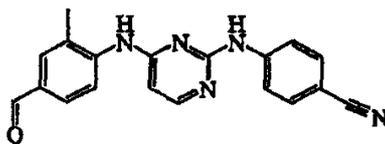


(промежуточное соединение 31) (получено по способу A4a) (0,0029 моль) в ТГФ (25 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,28 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 98/2/0,1; 15-40 мкм). Три фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,189 г фракции 1, 0,14 г фракции 2 и 0,5 г фракции 3 (48%). Фракцию 3 очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/EtOAc, 80/20; 10 мкм). Две фракции (F1, F2) собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,25 г F1 (24%) и 0,1 г F2. F1 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,21 г промежуточного соединения 32 (20%).

e-3). Получение промежуточного соединения 34.



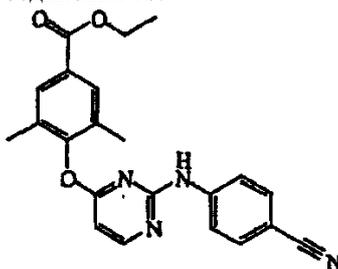
Раствор метилмагнийиодида (1,0 М раствор в диэтиловом эфире) (0,6 мл) добавляют к раствору промежуточного соединения 33



(получено по способу A5.a) (0,0006 моль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч. Добавляют H_2O . Смесь фильтруют через целит. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,05 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 96/4; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,015 г промежуточного соединения 34 (7,2%).

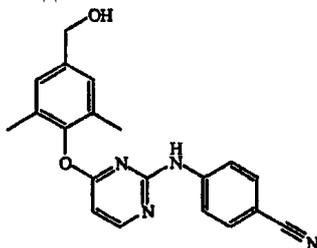
Пример A4.

а). Получение промежуточного соединения 10.



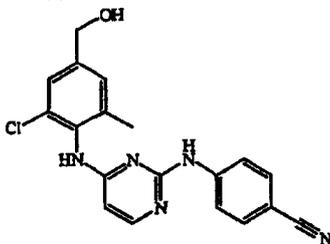
Смесь этил-3,5-диметил-4-гидроксibenзоата (0,0025 моль) и 1,4-диоксана (2,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в токе N_2 . Добавляют гидрид натрия (0,0033 моль). Смесь перемешивают в течение 2 мин. Добавляют промежуточное соединение 5 (0,0028 моль). Смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют 1-метил-2-пирролидинон (2,5 мл). Смесь перемешивают при 150°C , выливают в H_2O и экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,7 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 92/8; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,7 г промежуточного соединения 10 (70%).

b-1). Получение промежуточного соединения 11.



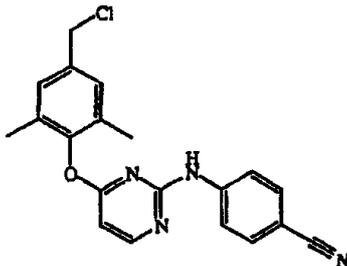
Раствор промежуточного соединения 10 (0,0005 моль) в ТГФ (5 мл) добавляют по каплям при 0°C к суспензии LiAlH_4 (0,001 моль) в ТГФ (5 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и выливают в H_2O (0,5 мл). Добавляют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: от 100% CH_2Cl_2 до смеси 99/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,1 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,043 г промежуточного соединения 11 (24%).

b-2). Получение промежуточного соединения 37.



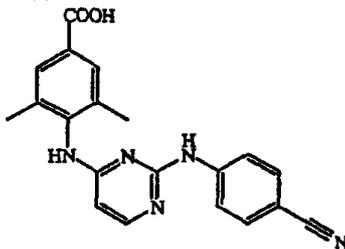
LiAlH_4 (0,0196 моль, 0,75 г) добавляют по частям при 5°C к смеси промежуточного соединения 29 (получено по способу A3d-2) (0,0098 моль) и ТГФ (100 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, выливают в EtOAc , затем в H_2O и фильтруют через целит. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 3,4 г. Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97/3/0,1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход 1 г (27%). Данную фракцию кристаллизуют из смеси $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,03 г промежуточного соединения 37.

с). Получение промежуточного соединения 12.



Смесь промежуточного соединения 11 (0,0043 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивают при 0°C . По каплям добавляют SOCl_2 (0,0206 моль). Смесь выливают в смесь ледяная вода/ K_2CO_3 . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 1,5 г промежуточного соединения 12 (98%).

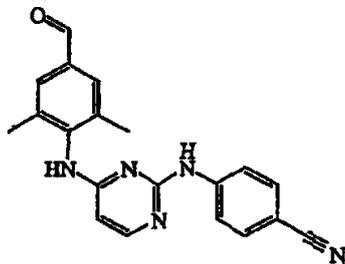
d). Получение промежуточного соединения 55.



Реагент Джонса (0,0084 моль) добавляют к смеси промежуточного соединения 19 (см. табл. 1) (получено по способу A4b-1) (0,0028 моль) и ацетона (50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливают в H_2O и подщелачивают NaHCO_3 . Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,39 г. Остаток (0,1 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 85/15/1, затем 100% CH_3OH). Чистую фракцию кристаллизуют из смеси изопропанол/ DIPE . Выход: 0,071 г промежуточного соединения 55.

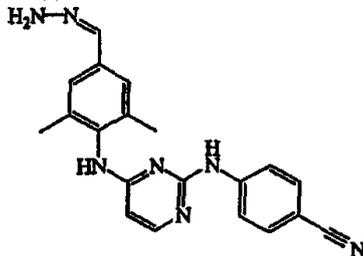
Пример A5.

a). Получение промежуточного соединения 13.



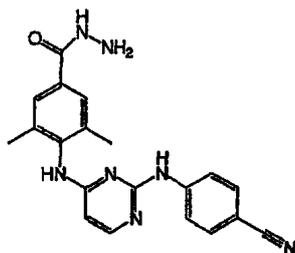
Смесь промежуточного соединения 19 (см. табл. 1) (получено по способу A4.b-1) (0,0037 моль) и MnO_2 (0,0185 моль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, затем фильтруют через целит. Фильтрат выпаривают. Выход: 1,3 г промежуточного соединения 13.

b). Получение промежуточного соединения 21.

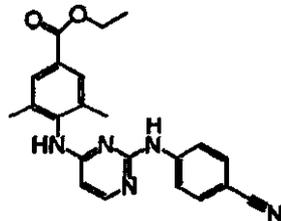


Смесь промежуточного соединения 13 (получено по способу A5.a) (0,0029 моль) и $\text{H}_2\text{N-NH}_2$, H_2O (0,0058 моль) в EtOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель выпаривают досуха. Выход: 0,53 г промежуточного соединения 21.

Пример A6. Получение промежуточного соединения 14.



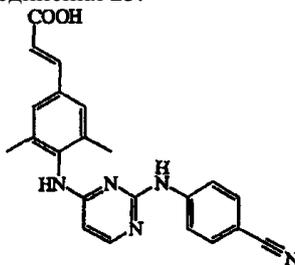
Гидразин (0,0077 моль) добавляют к смеси соединения формулы



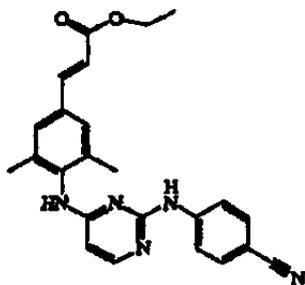
(получено по способу A3.d-1) (0,0005 моль) и EtOH (10 мл). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Добавляют гидразин (0,028 моль). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Выход: 0,28 г промежуточного соединения 14.

Пример A7.

а). Получение промежуточного соединения 23.

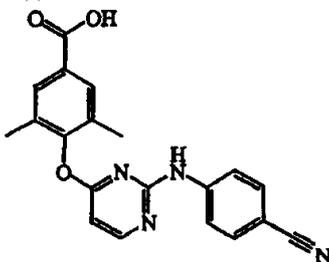


Смесь промежуточного соединения 35



(получено по способу A3.d-1) (0,0056 моль) и 3н. HCl (60 мл) и iPrOH (15 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Осадок отфильтровывают, промывают H₂O, растворяют в DIPE и сушат. Выход: 2,3 г промежуточного соединения 23 (100%).

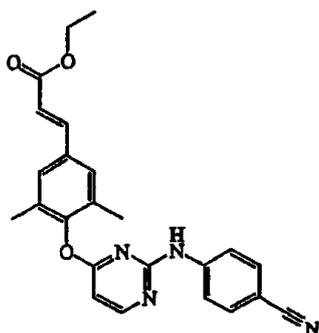
д). Получение промежуточного соединения 56.



Смесь промежуточного соединения 10 (получено по способу A4.a) (0,0012 моль) и 3н. HCl (26 мл) и iPrOH (4 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривают досуха. Остаток растворяют в (CH₃)₂CO. Растворитель выпаривают. Остаток растворяют в диэтиловом эфире. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,4 г (78,5%). Данную реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 20 мин. Выход: 0,19 г. Данную фракцию кристаллизуют из смеси H₂O/2-пропанон. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,12 г промежуточного соединения 56 (26%).

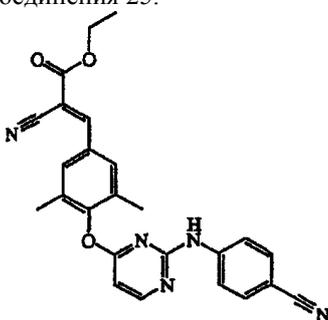
Пример A8.

а). Получение промежуточного соединения 24.



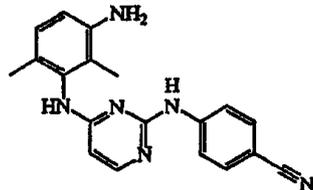
Смесь промежуточного соединения 31 (получено по способу А4.а) (0,0005 моль) и этилового эфира (трифенилфосфораниден)уксусной кислоты [CAS 1099-45-2] (0,0006 моль) в ТГФ (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 48 ч, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,4 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,08 г (33%). Данную фракцию кристаллизуют из смеси DIPE/CH₃CN. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: промежуточное соединение 24 (33%).

b). Получение промежуточного соединения 25.

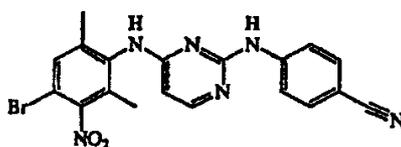


Пиперидин (0,0011 моль) добавляют при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют промежуточное соединение 31 (получено по способу А4.а) (0,0005 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Осадок отфильтровывают и сушат. Остаток (0,2 г) кристаллизуют из смеси CH₃CN/DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,048 г промежуточного соединения 25 (19%) (т.пл. 222°C).

Пример А9. Получение промежуточного соединения 26.

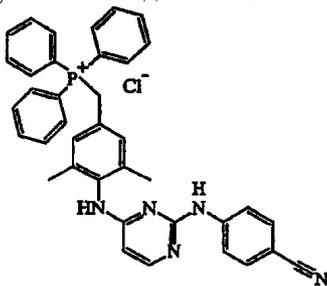


Смесь

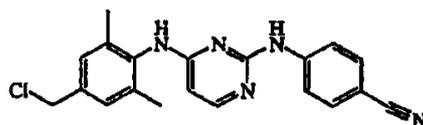


(получено по способу А3.d-1) (0,0011 моль) и Pd/C (0,2 г) в метаноле (30 мл) гидрируют при комнатной температуре в течение 2 ч при давлении 1 бар, затем фильтруют через целит. Целит промывают CH₃OH. Фильтрат выпаривают досуха. Остаток (0,3 г) кристаллизуют из смеси 2-пропанон/CH₃OH/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,07 г фракции 1. Фракцию 1 очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 95,5/0,5; 5 мкм). Собирают три фракции (F1, F2, F3) и растворитель выпаривают. Выход: 0,0516 г F1, 0,1 г F2 и 0,15 г F3. F1 растворяют в диэтиловом эфире. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,028 г промежуточного соединения 26 (8%) (т.пл. 272°C).

Пример A10. Получение промежуточного соединения 27.

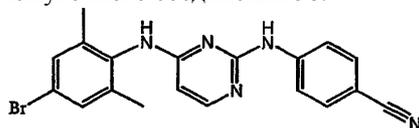


Смесь



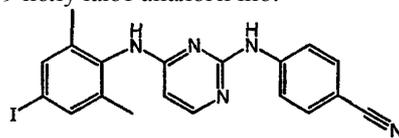
(получено по способу A4.c) (0,0005 моль) и трифенилфосфина (0,0005 моль) в CH_2CN (10 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 суток. Растворитель выпаривают досуха. Остаток растворяют в диэтиловом эфире. Остаток отфильтровывают и сушат. Выход: 0,34 г промежуточного соединения 27 (94%).

Пример A11. Получение промежуточного соединения 58.



Смесь 4-бром-2,6-диметилбензоламина (0,013 моль) и промежуточного соединения 5 (0,013 моль) перемешивают при 150°C в течение 1 ч. Смесь выливают в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 2,3 г (45%). Маточный раствор очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$, 98,5/1,5; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,90 г (17%). Общий выход промежуточного соединения 5 составляет 3,2 г (62%).

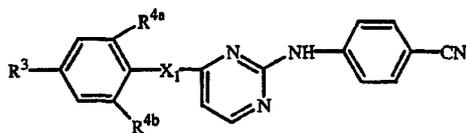
Промежуточное соединение 59 получают аналогично.



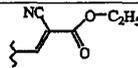
Промежуточное соединение 59

В табл. 1 и 2 перечислены промежуточные соединения, которые принимают участие в получении соединений настоящего изобретения.

Таблица 1

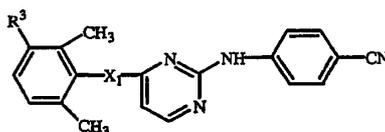


№ промез. соединения	№ примера	X_1	R^3	R^{4a}	R^{4b}	Физические данные
11	A4b-1	O	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	CH_3	CH_3	
12	A4c	O	$-\text{CH}_2-\text{Cl}$	CH_3	CH_3	
16	A3e	NH	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	CH_3	CH_3	

17	A3e	NH	-CH(OH)- CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)- CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH- C(=O)-O- C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Т.пл. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	Т.пл. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH- C(=O)-O- C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Т.пл. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH- COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)- CH ₃	CH ₃	H	Т.пл. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	Т.пл. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	Т.пл. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)- CH ₃	CH ₃	H	Т.пл. 160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	Т.пл. 173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	Т.пл. 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)- CH ₃	CH ₃	CH ₃	Т.пл. 193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	Т.пл. 250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	Т.пл. 124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	Т.пл. 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	Т.пл. 194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	

49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-фуранил	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH- COOH	CH ₃	CH ₃	

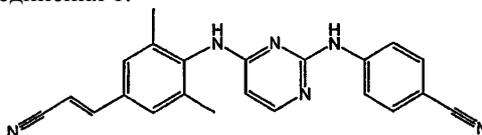
Таблица 2



№ соединения	промеж.	№ примера	X ₁	R ³	Физические данные
20		A3e	NH	-CHOH- CH ₃	

В. Получение конечных соединений.

Пример В1. Получение соединения 1.



Смесь промежуточного соединения 3 (0,034 моль) и промежуточного соединения 5 (0,0174 моль) перемешивают при 150°C в течение 1 ч и растворяют в смеси 10% K₂CO₃/CH₂Cl₂/CH₃OH. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (10 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/этилацетат, 80/20; 15-40 мкм). Фракцию 1 кристаллизуют из iPrOH. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,3 г 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила (E) (соединение 1) (20%).

Пример В1А.

Соединение 1 получают следующим образом.

Смесь 93,9 г (0,45 моль) соли хлористо-водородной кислоты и промежуточного соединения 3, полученного по способу примера А1с), и 109 г (0,4725 моль) промежуточного соединения 5 в 1,8 л ацетонитрила получают в атмосфере азота. Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 69 ч и затем дают ей возможность охладиться до 55°C. Смесь фильтруют и остаток промывают 200 мл ацетонитрила с последующей сушкой при пониженном давлении при 50°C на протяжении ночи. Полученное твердое вещество в количестве 144,6 г (0,3666 моль) растворяют в 1 л 10% водного раствора K₂CO₃. Смесь перемешивают при комнатной температуре с последующим фильтрованием. Полученный остаток промывают дважды водой с последующей сушкой при 50°C при пониженном давлении. Остаток растворяют в 6,55 л изопропанола и смесь кипятят с обратным холодильником, затем перемешивают на протяжении ночи и фильтруют при комнатной температуре. Остаток сушат при 50°C при пониженном давлении. Выход: 113,2 г (68,6%) 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила (E) (соединение 1).

Пример В1В.

Альтернативно соединение 1 получают также следующим образом.

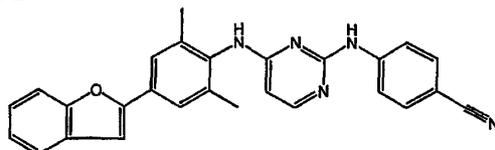
а). Смесь промежуточного соединения 58 (0,00021 моль), полученного по способу примера А11, ацетонитрила (CH₂=CH-CN) (0,00213 моль), Pd(OAc)₂ (0,000043 моль), N,N-диэтилэтанамин (0,000043 моль) и трис-(2-метилфенил)фосфина (0,00021 моль) в CH₃CN (7 мл) перемешивают в герметизированном сосуде при 150°C на протяжении ночи. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,15 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/этилацетат, 80/20; 15-40 мкм). Фракцию 1 собирают и раствори-

тель выпаривают, получая при этом 0,045 г 4-[[4-[[4-(2-цианоэтинил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила (E/Z=80/20). Твердое вещество кристаллизуют из диэтилового эфира. Выход: 0,035 г 4-[[4-[[4-(2-цианоэтинил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрила (E) (соединение 1) (55%).

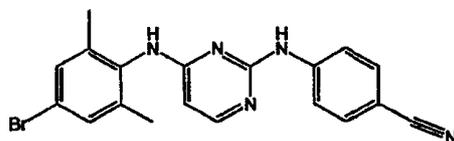
b). Промежуточный продукт 59 в количестве 4,41 г (10 ммоль) и 15 мл N,N-диметилацетамида смешивают в 100 мл колбе в атмосфере азота. К данной смеси добавляют 0,98 г ацетата натрия (12 ммоль), 107 мг (0,1 ммоль Pd) 10% Pd/C (влажный) и 1 мл (15 ммоль) акрилонитрила. Смесь нагревают при 140°C и мониторинг развития реакции проводят жидкостной хроматографией. В результате реакции получают 4-[[4-[[4-(2-цианоэтинил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E/Z=80/20), который можно преобразовать в 4-[[4-[[4-(2-цианоэтинил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E), как описано выше в примере В1Ва).

Пример В2.

a). Получение соединения 2.

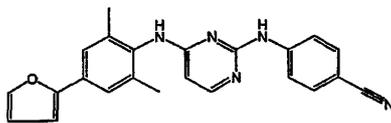


Смесь

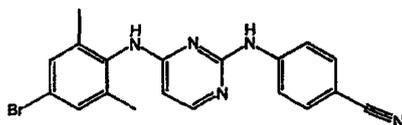


(получено по способу А3.d-1) (0,0002 моль), 2-бензофуранилбороновой кислоты (0,0005 моль), Pd(PPh₃)₄ (0,00002 моль) и Na₂CO₃ (0,0007 моль) в DME (3 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в герметизированной трубке в течение 3 ч. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,126 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98/2; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,011 г соединения 2 (10%).

b). Получение соединения 3.

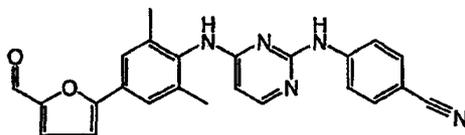


Смесь

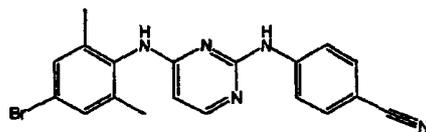


(получено по способу А3.d-1) (0,0002 моль), трибутил-2-фуранилстаннана (0,0005 моль) и Pd(PPh₃)₄ (0,00001 моль) в диоксане (5 мл) перемешивают при 80°C. Растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98/2; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,025 г) кристаллизуют из DIPE. Остаток отфильтровывают и сушат. Выход: 0,021 г соединения 3 (22%).

c). Получение соединения 104.



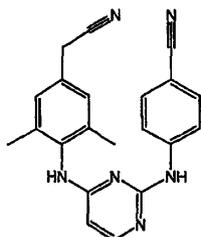
Смесь



(получено по способу А3.d) (0,005 моль), [CAS 73183-34-3] (0,0055 моль), Pd(PPh₃)₄ (0,29 г) и K₂CO₃ (2,8 г, 0,02 моль) в толуоле (100 мл) и смесь этанол/вода (от 5 до 10 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 суток. Добавляют 5-бромфуран-2-карбальдегид (0,0055 моль) и K₂CO₃ (1,4 г, 0,01 моль). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Смесь (2,25 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, от 100/0

до 99/1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,135 г соединения 104 (6%).

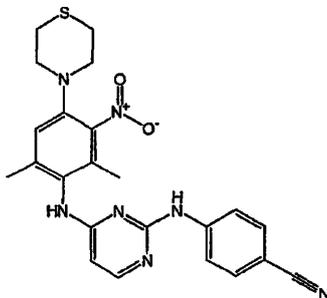
Пример В3. Получение соединения 4.



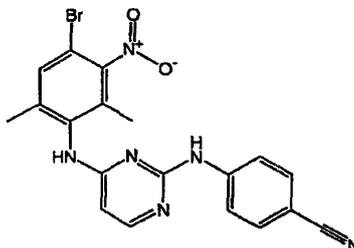
Смесь промежуточного продукта 15 (см. табл. 1) (получен по способу А4.с) (0,0005 моль) и NaCN (0,0011 моль) в ДМФ (5 мл) перемешивают при 80°C на протяжении ночи, выливают в H₂O и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,15 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99:1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,024 г) очищают колоночной хроматографией на гиперсиле (элюент: ацетонитрил/H₂O, 52/48; 8 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,02 г соединения 4 (10%).

Пример В4.

а). Получение соединения 5.

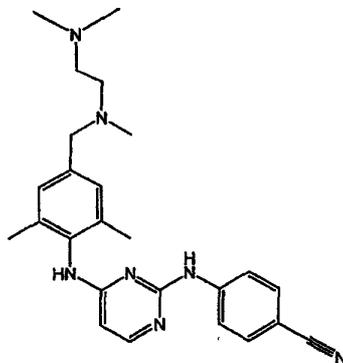


Смесь



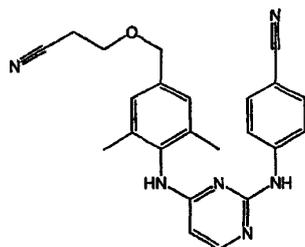
(получено по способу А3.д) (0,0006 моль) и тиоморфолина (0,5 г) перемешивают при 120°C в течение 48 ч, растворяют в CH₂Cl₂ и растворитель выпаривают. Остаток (0,44 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 10 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,06 г (20%). Данную фракцию кристаллизуют из смеси диэтиловый эфир/2-пропанол. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,035 г соединения 5.

б). Получение соединения 6.



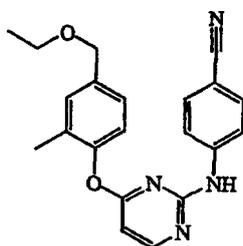
Смесь промежуточного соединения 15 (см. табл. 1) (получена по способу А4.с) (0,000137 моль), N,N,N'-триметил-1,2-этандиамина (2 экв., 0,000275 моль) и K₂CO₃ (2 экв., 0,000275 моль) в CH₃CN (достаточное количество) перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Растворитель экстрактов выпаривают. Остаток очищают хроматографией. Фракции продукта собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,006 г соединения 6 (10,16%).

с). Получение соединения 7.



Смесь промежуточного соединения 15 (см. табл. 1) (получено по способу А4.с) (0,0005 моль) в 3-гидроксипропаннитриле (2 мл) перемешивают на протяжении ночи, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$, 99/1/0,1; 15-40 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,034 г F1 и 0,514 г F2. F2 промывают 3н. HCl и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,039 г соединения 7 (18%).

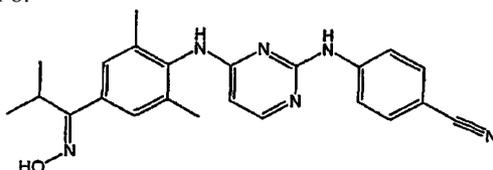
d). Получение соединения 105.



Смесь промежуточного соединения 50 (получено по способу А4с) (0,001 моль), KCN (0,0011 моль) и KI (0,00005 моль) в $EtOH$ (15 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель выпаривают досуха. Остаток растворяют в смеси CH_2Cl_2/H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,31 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: циклогексан/ $EtOAc$, 70/30; 10 мкм). Собирают три фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,044 г фракции 1, 0,11 г фракции 2 и 0,055 г фракции 3. Фракцию 3 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,046 г соединения 105 (12%) (т.пл. $140^\circ C$).

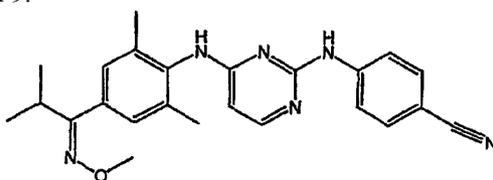
Пример В5.

а). Получение соединения 8.



Смесь промежуточного соединения 9 (0,0001 моль) и гидроксилamina (0,0002 моль) в $EtOH$ (7 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, выливают в 10% K_2CO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,1 г) кристаллизуют из смеси $DIPE/CH_3CN$. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,026 г соединения 8.

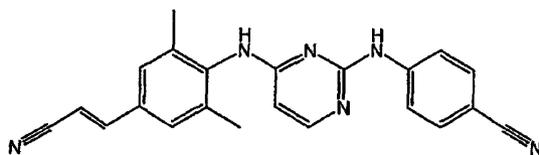
b). Получение соединения 9.



Смесь промежуточного соединения 9 (0,0002 моль) и *O*-метилгидроксилamina (0,0003 моль) в $EtOH$ (10 мл) перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,13 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: циклогексан/ $iPrOH/NH_4OH$; 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Остаток (0,06 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,036 г соединения 9 (34%).

Пример В6.

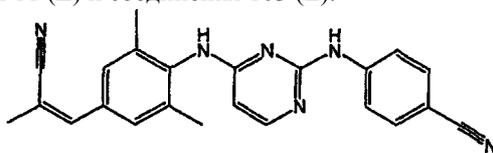
а). Получение соединений 1 и 10.



Соединение 1=(E); соединение 10=(Z)

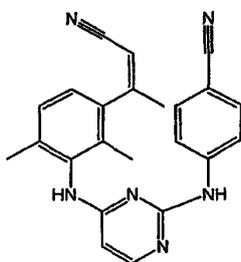
Смесь хлорида (цианометил)трифенилфосфония (0,0022 моль) и трет-бутоксид калия (0,0022 моль) в ТГФ (7 мл) перемешивают при 5°C в течение 30 мин в токе N₂, затем перемешивают при 5°C в течение 30 мин. Добавляют смесь промежуточного соединения 13 (0,0015 моль) и ТГФ (7 мл). Смесь перемешивают в течение 8 ч в темноте, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,4 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: толуол/iPrOH/NH₄OH, 96/4/0,1; 15-40 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,165 г F1 (E/Z=32/68) (30%) и 0,225 г F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 кристаллизуют из смеси CH₃CN/диэтиловый эфир. Выход: 0,036 г соединения 1 (7%). F1 очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: толуол/iPrOH, 98/2; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,029 г соединения 10 (5%).

b). Получение соединения 11 (Z) и соединения 103 (E).



трет-Бутоксид калия (0,0196 моль) добавляют по частям при 5°C к смеси диэтилового эфира (1-цианоэтил)фосфоновой кислоты (0,0196 моль) в ТГФ (25 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при 5°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения 13 (0,0130 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (5,8 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: толуол/iPrOH/NH₄OH, 92/8/0,5; 15-40 мкм). Собирают четыре фракции (F1, F2, F3, F4) и растворитель выпаривают. Выход: 0,21 г F1 (смесь Z/E=90/10), 0,836 г F2 (смесь Z/E=57/43), 0,9 г F3 и 0,87 г F4. F3 кристаллизуют из смеси DIPE/iPrOH, получая при этом 0,7 г соединения 11 (14%). F4 кристаллизуют из DIPE/iPrOH, получая при этом 0,67 г соединения 103 (13%).

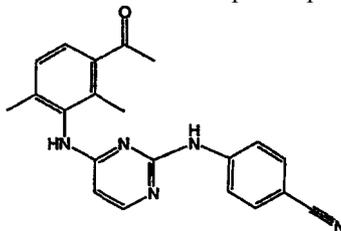
c). Получение соединений 12 и 13.



Соединение 12=(E)

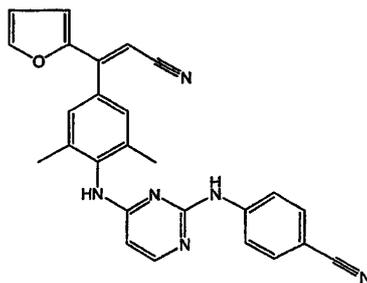
Соединение 13=(Z)

трет-Бутоксид калия (0,0008 моль) добавляют по частям при 5°C к смеси диэтилового эфира (цианометил)фосфоновой кислоты (0,0005 моль) в ТГФ (20 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют по каплям раствор

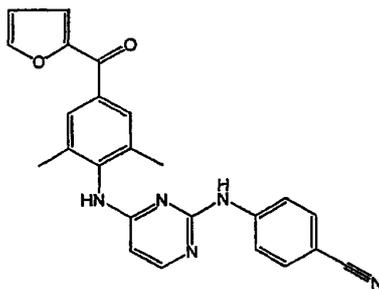


(получено по способу A3.d-1) (0,0005 моль) в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 0,3 г. Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 99/1; 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,21 г. Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: циклогексан/этилацетат, 50/50; 10 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,04 г F1 и 0,047 г F2. F1 сушат при 70°C в течение 2 ч. Выход: 0,038 г соединения 13 (18%). F2 сушат при 70°C в течение 2 ч. Выход: 0,041 г соединения 12 (20%).

d). Получение соединения 14.

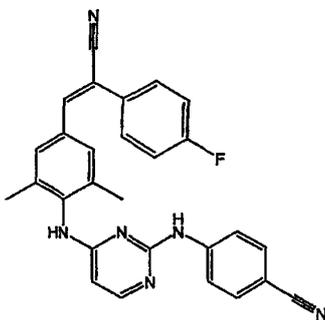


трет-Бутоксид калия (0,0013 моль) добавляют при 5°C к смеси диэтилового эфира (цианометил)фосфоновой кислоты (0,0013 моль) в ТГФ (10 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при 5°C в течение 30 мин. Добавляют смесь



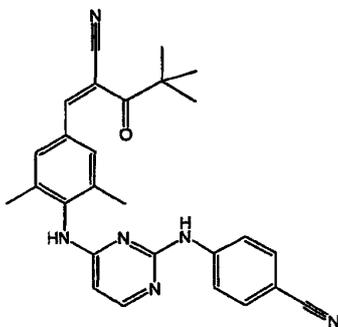
(получено по способу A3.d-1) (0,0009 моль) и ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, выливают в H₂O и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,17 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: от 100% CH₂Cl₂ до смеси 99/1 CH₂Cl₂/CH₃OH; 5 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,054 г F1 и 0,05 г F2. F1 кристаллизуют из смеси DIPE/CH₃CN. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,046 г соединения 14 (12%).

e). Получение соединения 15.



4-Фторбензолацетонитрил (1,2 экв., 0,000175 мл) добавляют к смеси промежуточного соединения 13 (0,000146 моль) в CH₃OH (1 мл). При комнатной температуре добавляют NaOCH₃/CH₃OH (1,2 экв., 0,000175 моль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч, затем выливают в смесь лед-вода и экстрагируют CH₂Cl₂. Растворитель выпаривают. Остаток очищают хроматографией. Фракции продукта собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,009 г соединения 15 (13,42%).

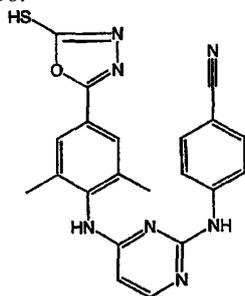
f). Получение соединения 106.



Смесь промежуточного соединения 13 (получено по способу A5.a) (0,0005 моль) и пиперидина (0,0005 моль) в этаноле (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют 4,4-диметил-3-оксопентаннитрил (0,0011 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией

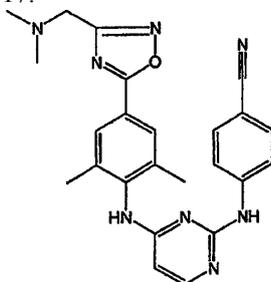
на красиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,2 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,141 г соединения 106 (54%) (т.пл. 193°C).

Пример В7. Получение соединения 16.

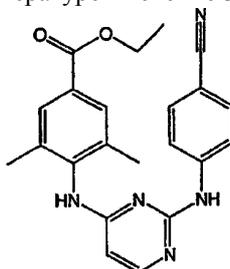


Смесь промежуточного соединения 14 (0,0005 моль) и дихлорангидрида тиоугольной кислоты (0,001 моль) в диоксане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90/10/0,1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,027 г соединения 16 (95,6%).

Пример В8. Получение соединения 17.

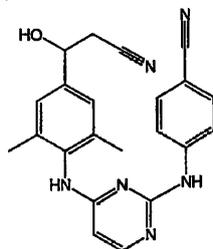


Смесь NaOCH_3 (0,001 моль) и 2-(диметиламино)-N-гидроксиэтанамидамида (0,001 моль) в EtOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют



(получено по способу A3.d-1) (0,0005 моль). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95/5/0,1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,07 г соединения 17 (31%).

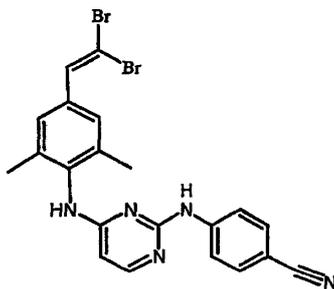
Пример В9. Получение соединения 18.



$n\text{BuLi}$ (0,0038 моль) добавляют по каплям при -70°C к смеси $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,0038 моль) и ТГФ (5 мл) в токе N_2 . Смесь нагревают до -20°C , перемешивают в течение 30 мин и снова охлаждают до -70°C . По каплям добавляют раствор CH_3CN (0,0038 моль) в ТГФ (6 мл). Смесь нагревают до -20°C , перемешивают в течение 1 ч, снова охлаждают до -70°C . Добавляют смесь промежуточного соединения 13 (0,0009 моль) и ТГФ (1 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч, выливают на лед при -30°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,433 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 98/2; 35-70 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,056 г F1 и 0,23 г F2 (78%). F1 кристаллизуют из $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,036 г соединения 18.

вают. Остаток (0,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 95/5; 15-40 мкм). Собирают четыре фракции (F1, F2, F3, F4) и растворитель выпаривают. Выход: 0,026 г соединения 110 (8%) (т.пл. 254°C).

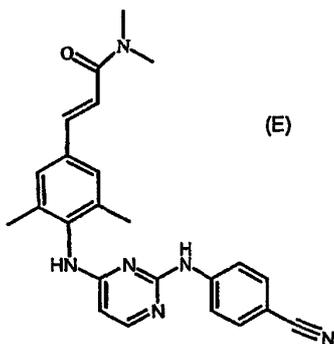
d). Получение соединения 111.



Раствор (CuCl_2) (0,00015 моль) в водном NH_3 (500 мкл) добавляют к смеси промежуточного соединения 21 (получено по способу A5.b) (0,0014 моль) в ДМСО (1 мл). При 0°C добавляют раствор CBr_4 (0,0044 моль) в ДМСО (1,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи, выливают на лед и фильтруют. Органический слой промывают CH_2Cl_2 , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (2,73 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 99/1; 15-40 мкм). Собирают две фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,007 г фракции 1 и 0,11 г фракции 2. Фракцию 2 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,075 г соединения 111 (т.пл. 223°C).

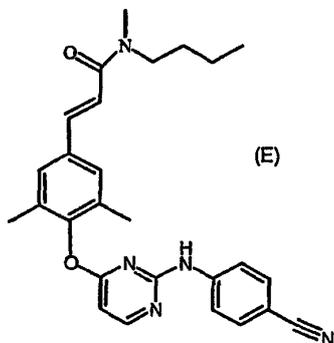
Пример В9В.

a). Получение соединения 112.



Перемешивают смесь промежуточного соединения 23 (0,0005 моль), 1-гидроксibenзотриазола (0,0007 моль) и EDCI (0,0007 моль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и ТГФ (2 мл). Добавляют раствор $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0,0006 моль) и Et_3N (0,0005 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 90/10, 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,124 г (58%). Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1, 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,045 г соединения 112 (21%) (т.пл. >264°C).

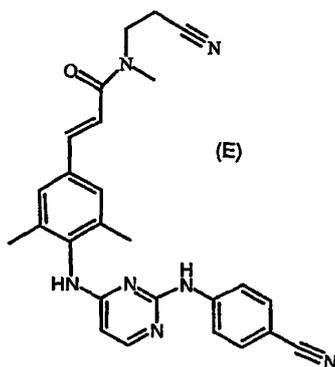
b). Получение соединения 113.



Перемешивают смесь промежуточного соединения 57 (получено по способу A7.b) (0,0002 моль), 1-гидроксibenзотриазола (0,0003 моль) и EDCI (0,0003 моль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Добавляют N-метил-1-бутанамин [CAS 110-68-9] (0,0002 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 149 г. Фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 90/10; 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают.

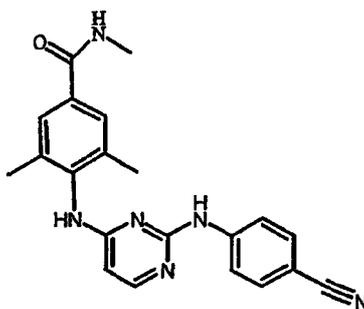
ривают. Выход: 0,065 г. Данную фракцию растворяют в DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,035 г соединения 113 (30%) (т.пл. 212°C).

с). Получение соединения 114.

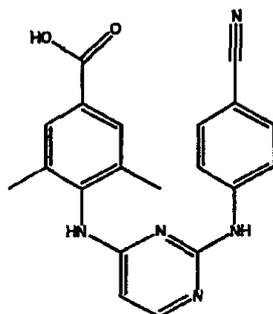


Перемешивают смесь промежуточного соединения 23 (получено по способу А7.а) (0,0005 моль), 1-гидроксибензотриазола (0,0007 моль) и EDCI (0,0007 моль) в CH_2Cl_2 (10 мл) и ТГФ (2 мл). Добавляют 3-(метиламино)пропаннитрил (0,0006 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 90/10; 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,068 г. Данную фракцию кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,032 г соединения 114 (14%) (т.п. 168°C).

d). Получение соединения 115.

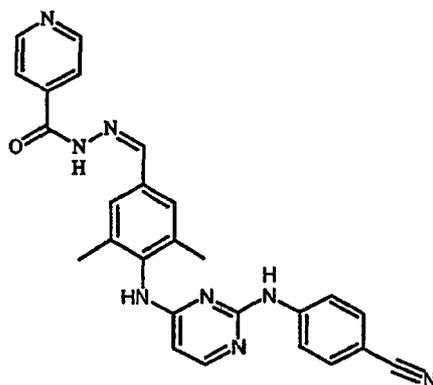


Смесь



(0,000195 моль) и метиламина (2 экв., 0,000390 моль) в ТГФ (5 мл) и Et_3N (0,054 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют EDCI (2 экв., 0,000390 моль) и 1-гидроксибензотриазол (2 экв., 0,000390 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и растворяют в H_2O . Органический слой отделяют, сушат, фильтруют и растворитель выпаривают. Продукт выделяют и очищают колоночной хроматографией. Выход: 0,026 г соединения 115 (17,92%).

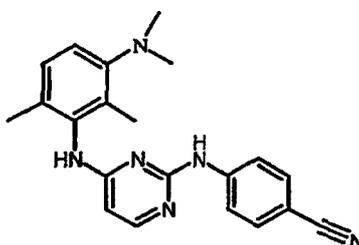
Пример В9С. Получение соединения 116.



Смесь промежуточного соединения 13 (получено по способу А5.а) (0,000291 моль) и гидрида изоникотиновой кислоты (2,5 экв., 0,000728 моль) в этаноле (1 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл) и перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Растворитель выпаривают досуха. Остаток очищают хроматографией. Выход: 0,033 г соединения 116 (24,50%).

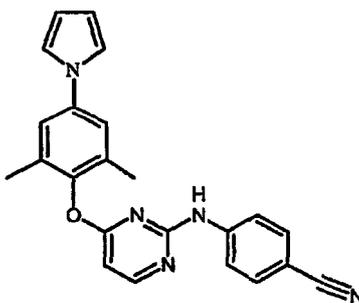
Пример В9D.

а). Получение соединения 117.

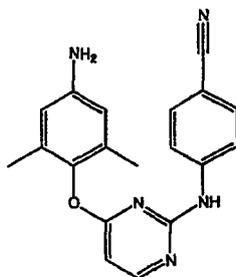


Цианоборогидрид натрия (0,0024 моль) добавляют при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 26 (получено по способу А9) (0,0008 моль) в формальдегиде (0,5 мл) и CH_3CN (20 мл) в токе N_2 . Добавляют уксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, выливают в 10% раствор $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией на гиперзоле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 97/3; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,08 г (28%). Данную фракцию кристаллизуют из смеси 2-пропанон/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,012 г соединения 117 (5%) (т.пл. 132°C).

б). Получение соединения 118.



Смесь

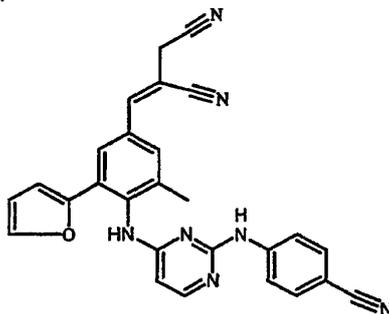


(получено по способу А9) (0,0015) и тетрагидро-2,5-диметоксифурана (0,0077 моль) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, затем выливают в смесь ледяной воды и K_2CO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ EtOAc , 95/5; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,23 г. Данную фракцию кристаллизуют из смеси DIPE /диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и

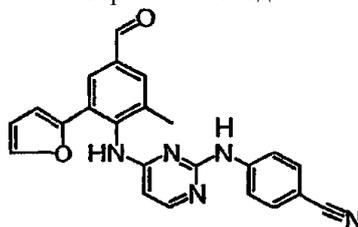
сушат. Выход: 0,075 г. Данную фракцию снова кристаллизуют из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,027 г соединения 118 (5%).

Пример В9Е.

а). Получение соединения 119.



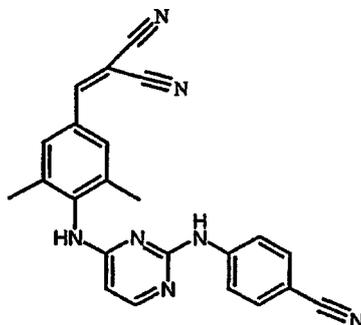
Трибутилфосфин (0,0015 моль) добавляют к смеси бут-2-ендинитрила (0,0015 моль) в ТГФ (8 мл). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляют



(получен по способу А5.а) (0,0005 моль).

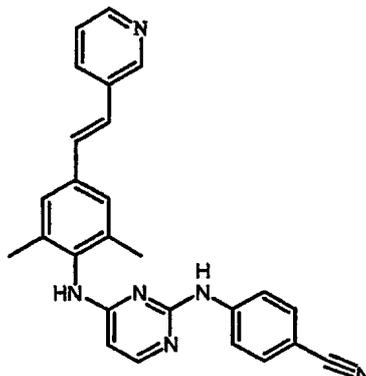
Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,618 г) очищают колоночной хроматографией на кремниеле (элюент: 100% CH_2Cl_2 , 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,03 г соединения 119 (13%).

б). Получение соединения 120.



Промежуточное соединение 13 (получено по способу А5.а) (0,002 моль) добавляют к смеси пропандинитрила (0,004 моль) и пиперидина (0,004 моль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин. Растворитель выпаривают. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2/CH_3OH , 98/2, 15-40 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,6 г соединения 120.

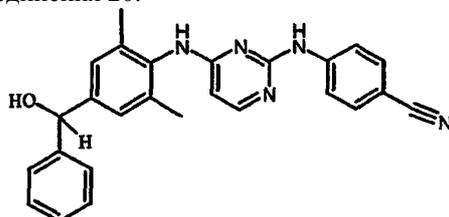
Пример В9F. Получение соединения 122.



$nBuLi$ [1,6 M] (0,0016 моль) добавляют по каплям при $-78^\circ C$ к смеси промежуточного соединения 27 (получено по способу А10) (0,0004 моль) в ТГФ (10 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при $-78^\circ C$ в

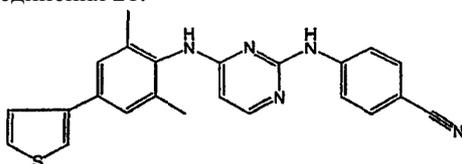
течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 30 мин и охлаждают до -78°C . Добавляют раствор 2-пиридинкарбоксальдегида (0,0004 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, выливают на лед и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,32 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,1; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,021 г соединения 122 (10,4%) (т.пл. 120°C).

Пример В10. Получение соединения 20.



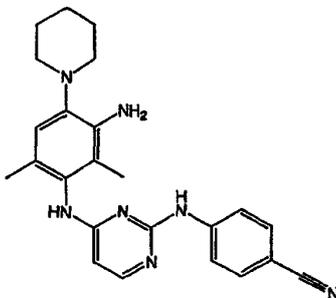
К смеси соединения 19 (см. табл. 3) (получено по способу В1) (0,0014 моль) в CH_3OH (15 мл) в токе N_2 добавляют частями NaBH_4 (0,0015 моль). Смесь перемешивают при 5°C в течение 1 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,15 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,068 г, 12%) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,032 г соединения 20.

Пример В11. Получение соединения 21.



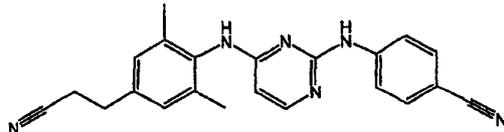
Смесь соединения 2 (см. табл. 3) (0,0002 моль), 3-тиенилбороновой кислоты (0,0005 моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00002 моль) и Na_2CO_3 (0,0007 моль) в DME (3 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в герметизированной трубке в течение 3 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 98/2; 15-40 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,04 г соединения 21 (40%).

Пример В12. Получение соединения 23.



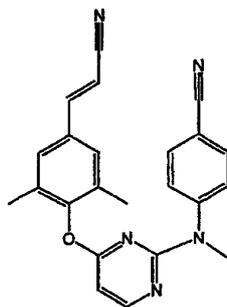
Смесь соединения 22 (см. табл. 3) (получено по способу В4.а) (0,0002 моль) и никеля Ренея (0,1 г) в CH_3OH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин при давлении H_2 2 бара, затем фильтруют через целит. Целит промывают CH_3OH . Фильтрат выпаривают. Выход: 0,48 г. Данную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 15-40 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,13 г F1 и 0,13 г F2. F2 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,09 г соединения 23 (20%).

Пример В13. Получение соединения 24.



Смесь соединения 1 (0,0004 моль) и Pd/C (0,07 г) в CH_3OH (10 мл) гидрируют при комнатной температуре в течение 5 ч при давлении H_2 3 бара, затем фильтруют через целит, промывают CH_2Cl_2 и растворитель выпаривают досуха. Остаток кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Остаток (0,7 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, от 100/0 до 99/1; 5 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Остаток (0,06 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,04 г соединения 24 (27%).

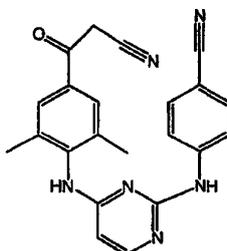
Пример В14. Получение соединения 26.



60% NaH (0,0004 моль) добавляют при комнатной температуре к смеси соединения 25 (см. табл. 4) (получено по способу В6.с) (0,0004 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют раствор ICH_3 (0,0004 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч, затем охлаждают, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,12 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 10 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,049 г соединения 26 (32%).

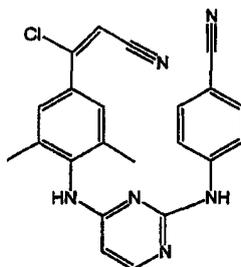
Пример В15.

а). Получение соединения 123.



Реагент Джонса (0,0056 моль) добавляют при 5°C к смеси соединения 18 (получено по способу В9 (0,0029 моль)) и 2-пропанона (20 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при 5°C в течение 2 ч, затем выливают в H_2O , подщелачивают NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,1; 15-40 мкм). Собирают две фракции (F1, F2) и растворитель выпаривают. Выход: 0,122 г F1 (11%) и 0,19 г F2 (17%). F2 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,034 г соединения 123 (т. пл. 150°C).

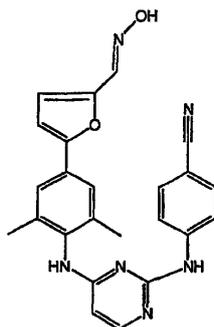
б). Получение соединения 124.



Смесь соединения 123 (0,0005 моль) и POCl_3 (1,5 мл) перемешивают при 80°C в течение 24 ч, выливают в 10% смесь льда и K_2CO_3 и экстрагируют смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,14 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, 99/1; 10 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,026 г соединения 124.

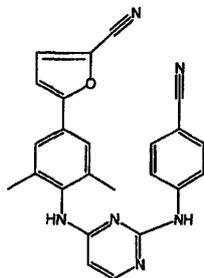
Пример В16.

а). Получение соединения 125.



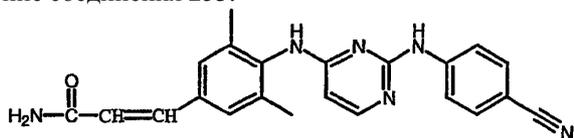
5н. NaOH (2 мл) добавляют по каплям при 50°C к смеси соединения 104 (см. табл. 3) (получено по способу В2.с) (0,0003 моль) и NH₂OH, HCl (0,0004 моль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Две трети смеси выпаривают. Смесь выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой промывают 10% K₂CO₃, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 0,21 г соединения 125.

b). Получение соединения 126.



1,1'-Карбонилдиимидазол (0,0012 моль) добавляют к смеси соединения 125 (0,0003 моль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником на протяжении ночи, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,17 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH, 98/2; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель выпаривают. Выход: 0,035 г фракции 1 и 0,05 г фракции 2. Обе фракции смешивают и кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,05 г соединения 126 (38%) (т.пл. >260°C).

Пример В17. Получение соединения 253.



(E)

a). В 100 мл колбу помещают 2,53 мл ацетонитрила, 0,056 г (0,253 ммоль) Pd(OAc)₂ и 0,154 г (0,506 ммоль) трис-(2-метилфенил)фосфина в атмосфере азота и смесь перемешивают в течение 10 мин. К смеси добавляют 1 г (2,53 ммоль) промежуточного соединения 58, 0,51 мл (3,8 ммоль) N,N-диэтилэтанамина и 0,36 г (5,06 ммоль) акриламида. Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником (80°C) в течение 5 дней, получая при этом 28% соединения 253.

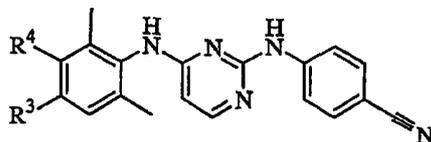
b). В 100 мл колбу в атмосфере азота вводят 0,8 г (4,33 ммоль; 1 экв.) промежуточного соединения 3а (E), 1 г (4,33 ммоль; 1 экв.) промежуточного соединения 5 и 16 мл 2-пропанола. К данной смеси добавляют 0,72 мл бн. HCl в 2-пропаноле. Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 72 ч и затем охлаждают, получая при этом соль хлористо-водородной кислоты соединения 253, т.е. соединение 254.

Соединение 254 можно преобразовать в свободное основание по известным в данной области методам (см. также пример В1А).

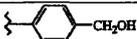
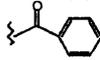
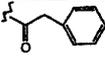
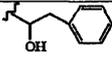
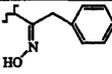
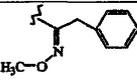
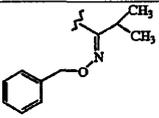
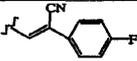
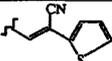
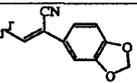
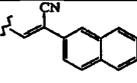
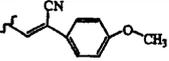
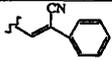
Соединение 253 можно преобразовать в соединение 1 по способу, описанному выше в примере А1сy).

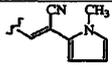
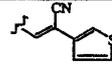
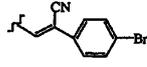
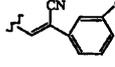
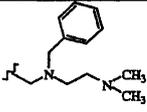
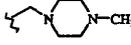
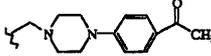
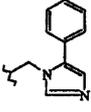
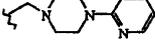
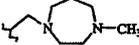
В следующих табл. 3, 4 и 5 перечислены соединения формулы (I), получаемые по одному из вышеуказанных примеров (№ примера).

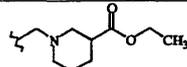
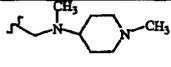
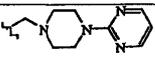
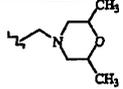
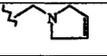
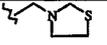
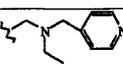
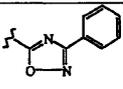
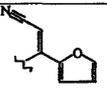
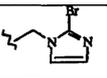
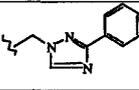
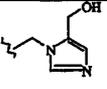
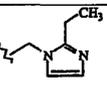
Таблица 3



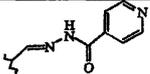
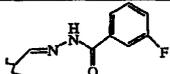
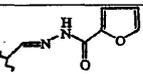
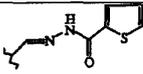
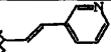
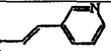
№ соедин.	№ примера	R ³	R ⁴	Физические данные Т.пл. °С/ (МН+) *
2	B2a	2-Бензофуранил	H	Т.пл. >240
21	B11	3-тиенил	H	Т.пл. 220
3	B2b	2-фуранил	H	Т.пл. 228
28	B2a	2-тиенил	H	Т.пл. 235
29	B2a	Фенил	H	Т.пл. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	Т.пл. 245, (E)
30	B2a	2, 4-дихлорфенил	H	(460)
31	B2a	2-бензо [b] тиенил	H	(448)
32	B2a	1-нафталенил	H	(442)
33	B2a	3-хлорфенил	H	(426)
34	B2a	3-ацетилфенил	H	(434)
35	B2a	3-метилфенил	H	(406)
36	B2a	2-нафталенил	H	(442)
37	B2a	4-хлорбенил	H	(426)
38	B2a	4-метоксифенил	H	(422)

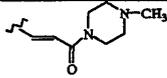
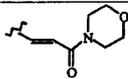
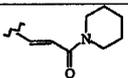
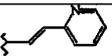
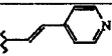
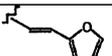
39	B2a	4-метилтиофенил	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	Т.пл. 220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	Т.пл. 156
20	B10		H	Т.пл. 205
27	B1		H	Т.пл. 193
41	B10		H	Т.пл. 200
42	B5a		H	Т.пл. 155
43	B4b		H	Т.пл. 110
44	B5b		H	Т.пл. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	Т.пл. 135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)- CH(CH ₃) ₂	H	Т.пл. 185
46	B5b		H	Т.пл. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	Т.пл. 150
48	B4b		H	Т.пл. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)

54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ CH_2-CH_3	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ $\text{CH}_3)_2$	H	(461)

72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ CH_2-CN	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	Т. пл. 105
81	B1		H	Т. пл. 240
82	B10		H	Т. пл. 170
24	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	Т. пл. 208
83	B8		H	Т. пл. >250°C
14	B6d		H	Т. пл. 158
84	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	Т. пл. 224°C (E)
18	B9	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	Т. пл. 252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)

89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Т. пл. 210°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Т. пл. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	Т. пл. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	Т. пл. 110°C
97	B8		H	Т. пл. 240°C
16	B7		H	Т. пл. >250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Т. пл. >260
5	B4a	4-тиоморфолинил	-NO ₂	Т. пл. 268
98	B4a	4-морфолинил	-NO ₂	Т. пл. 210
22	B4a	1-пиперидинил	-NO ₂	Т. пл. 252
23	B12	1-пиперидинил	-NH ₂	Т. пл. 262
12	B6c	H	C(CH ₃)=CH- CN	(E) (381)
13	B6c	H	C(CH ₃)=CH- CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	Т. пл. 228°C

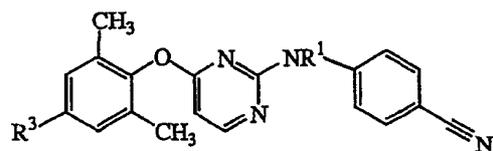
123	B15a	$-C(=O)-CH_2-CN$	H	T. пл. 150°C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	$-CH=N-NH-C(=O)-CH_3$	H	(400)
131	B9C	$-CH=N-NH-C(=O)-CH_2-CN$	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH_3$	H	(373)
134	B9Bd	$-C(=O)-N(CH_3)_2$	H	(387)
135	B9Bd	$-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_3$	H	(401)
136	B9Bd	$-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$	H	(415)
137	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH_2-CH_3$	H	(387)
138	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH_2-CN$	H	(398)
139	B9Bd	$-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CN$	H	(412)
140	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH_2-C\equiv CH$	H	(397)
141	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH_2-CH=CH_2$	H	(399)
142	B9Bd	$-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$	H	(401)
143	B1	$N[CH_2-CH(CH_3)_2]_2$	H	T. пл. 238°C
144	B13	$-CH_2-CH(CN)_2$	H	T. пл. 160°C
106	B6f	$-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH_3)_3$	H	(E) T. пл. 193°C
145	B9F		H	(E) T. пл. 299°C
146	B9F		H	T. пл. 258°C
147	B9Ea	$-CH=C(CN)-CH_2-CN$	H	(Z/E=88/12) (406)

148	B6c	$-C(CH_2-CH_3)=CH-CN$	H	(E) т.пл. 173°C
149	B6c	$-C(CH(CH_3)_2)=CH-CN$	H	(E) т.пл. 132°C
150	B6c	$-C(CH(CH_3)_2)=CH-CN$	H	(Z) т.пл. 132°C
151	B6b	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(Z) т.пл. 246°C
152	B6b	$-CH=C(CH_3)-CN$	H	(E) т.пл. 201°C
153	B13	$-CH=CH(CH_3)-CN$	H	т.пл. 187°C
124	B15b	$-C(Cl)=CH-CN$	H	
154	B9Ba	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CN$	H	(E)
112	B9Ba	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)_2$	H	(E) т.пл. >264°C
155	B9Bc		H	(E) т.пл. 156°C
156	B9Bc		H	(E) т.пл. 168°C
157	B9Bc		H	(E) т.пл. >265°C
158	B9Bc	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_3$	H	(E) т.пл. >260°C
114	B9Bc	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_3)-(CH_2)_2-CN$	H	(E) т.пл. 168°C
159	B9Bc	$-CH=CH-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$	H	(E) т.пл. 249°C
160	B6b	$-C(CH_3)=C(CH_3)-CN$	H	(E)
107	B9Aa	$-CH=CH-Cl$	H	(Z) т.пл. 250°C
161	B9Aa	$-CH=CH-Br$	H	(Z) т.пл. 248°C
111	B9Ad	$-CH=C(Br)_2$	H	т.пл. 223°C
122	B9F		H	(E) т.пл. 120°C
162	B9F		H	(E) т.пл. >260°C
163	B9F		H	т.пл. 128°C
164	B9FF		H	т.пл. 104°C

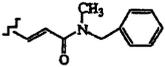
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	Т.пл. 112°C
166	B9F		H	Т.пл. 194°C
167	B9F		H	Т.пл. 191°C
126	B16b		H	Т.пл. >260°C
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	Т.пл. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	Т.пл. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) (HCl)

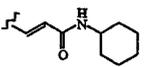
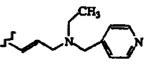
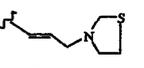
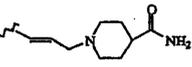
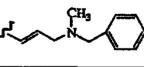
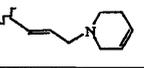
*(MН⁺) обозначает массу протонированного соединения; ее определяют микромасс-спектрометром, снабженным пробой для электрораспыления с диквадрипульным анализатором.

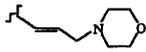
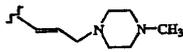
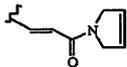
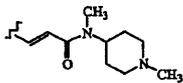
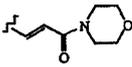
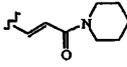
Таблица 4

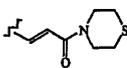
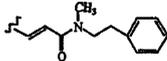


№ соедин.	№ примера	R ³	R ⁴	Физические данные Т.пл. °С/ (MН ⁺) *
25	B6c	-CH=CH-CN	H	Т.пл. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	Т.пл. 184°C
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	Т.пл. 172°C
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Т.пл. 224°C
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Т.пл. 196°C

26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	Т.пл. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	Т.пл. 172°C
170	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	Т.пл. 158°C
173	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	Т.пл. 196°C
174	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH=N-CN	H	Т.пл. 254°C
175	B14	2-фуранил	CH ₃	Т.пл. 178°C
118	B9Dd		H	164°C
176	B14		CH ₃	Т.пл. 188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), Т.пл. 169°C
110	B9Ac	-CH=C(F)-CN	H	(E), Т.пл. 254°C
178	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH- циклопропил	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ - N(CH ₃) ₂	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -O-CH ₃	H	(E) (458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	H	(E) (442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) (439)

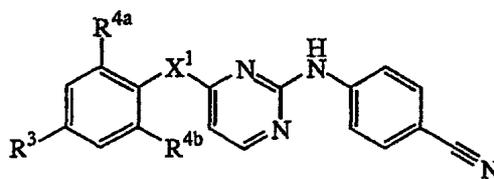
186	B9Bc		H	(E) (468)
187	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (471)
188	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (472)
189	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
190	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (444)
191	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (428)
192	B4b		H	(E) (491)
193	B4b		H	(E) (444)
194	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
195			H	(E) (483)
196	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (488)
197	B4b		H	(E) (476)
198	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (428)
199	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (485)
200	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E) (414)
201	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (456)
202	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (442)
203	B4b		H	(E) (438)

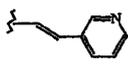
204	B4b		H	(E) (442)
205	B4b		H	(E) (455)
206	B4b	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{бензил})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (533)
207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{изопропил})_2$	H	(E) (456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), т.пл. 116°C
210	B9Bb		H	(E), т.пл. 254°C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), т.пл. 222°C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), т.пл. 198°C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), т.пл. 204°C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), т.пл. 211°C
216	B9Bc		H	(E), т.пл. 246°C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), т.пл. 226°C
218	B9Bc		H	(E), т.пл. 196°C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E),

				т.пл. 225°C
220	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z), т.пл. 195°C
109	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(E), т.пл. 200°C
108	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(Z), т.пл. 165°C
221	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₃	H	(E), т.пл. 260°C
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), т.пл. 158°C
223	B9Bb		H	(E), т.пл. 208°C
224	B9Bb		H	(E), т.пл. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), т.пл. 212°C
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	т.пл. 154°C
226	B2a	2-фуранил	H	т.пл. 162°C

*(MН⁺) обозначает массу протезированного соединения; ее определяют микромасс-спектрометром, снабженным пробой для электрораспыления с диквадрипульным анализатором.

Таблица 5



№ сое- дин.	№ при- мера	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Физические данные Т.пл. °С*
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	Т.пл. 186°С
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	Т.пл. 138°С
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	Т.пл. 190°С
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E) Т.пл. 254°С
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	Т.пл. 150°С
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), Т.пл. 234°С
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	Т.пл. 140°С
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	Т.пл. 214°С
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	Т.пл. 199°С
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ - CH	CH ₃	H	-O-	Т.пл. 195°С
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)- CN	CH ₃	H	-O-	Т.пл. 161°С
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), Т.пл. >264°С
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	Т.пл. 184°С
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2- фуранил	-NH	(E), Т.пл. 175°С
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ - CN	CH ₃	2- фуранил	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	Т.пл. 248°С Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	Т.пл. 148°С
242	B1	-CH=CH-CN	H	Изопро-	-NH	(E) 30%-(Z)

				пил		70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)- CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	Т.пл. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), Т.пл. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), Т.пл. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃) -CN	CH ₃	H	-O-	(E), Т.пл. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	Т.пл. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), Т.пл. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	Т.пл. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	Т.пл. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	Т.пл. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ - CN	H	Cl	-NH	Т.пл. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), Т.пл. 258°C

С. Фармакологический пример.

Фармакологическую активность настоящих соединений исследовали с использованием следующего испытания.

Для оценки *in vitro* анти-ВИЧ-агентов использовали быструю, чувствительную и автоматизированную процедуру анализа. В качестве целевой клеточной линии служила ВИЧ-1-трансформированная Т4-клеточная линия, которая, как было показано ранее (Koynagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), является очень чувствительной к ВИЧ-инфекции и позволяет ВИЧ-инфицирование. Ингибирование ВИЧ-индуцированного заболевания клеток использовали в качестве конечной точки.

Жизнеспособность как ВИЧ-, так и ложно-инфицированных клеток анализировали спектрофотометрическим способом посредством уменьшения *in situ* бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ). 50% цитотоксическую концентрацию (CC₅₀ в М) определяют как концентрацию соединения, которая снижает поглощение ложно-инфицированного контрольного образца на 50%. Процентную защиту, достигнутую соединением в ВИЧ-инфицированных клетках, вычисляли следующей

формулой: $\frac{(OD)_{HIV} - (OD)_{HIV}}{(OD)_{MOCK} - (OD)_{HIV}}$, выражено в %, в силу чего (OD)_{ВИЧ} представляет собой оптическую плотность, измеренную данной концентрацией испытуемого соединения в ВИЧ-инфицированных клетках; (OD)_{ВИЧ} представляет собой оптическую плотность, измеренную для контрольных необработанных ВИЧ-инфицированных клеток; (OD)_{МОСК} представляет собой оптическую плотность, измеренную для контрольных необработанных ложно-инфицированных клеток; все величины оптической плотности определяли при 540 нм. Дозу, при которой достигается 50% защита по вышеуказанной формуле, определяют как 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀ в М). Отношение CC₅₀ к IC₅₀ определяют как индекс селективности (SI).

В табл. 6 перечислены величины pIC₅₀ (-log IC₅₀), pCC₅₀ (-log CC₅₀) и pSI (pCC₅₀-pIC₅₀) для соединений формулы (I). Например, соединение с величиной IC₅₀ 10⁻⁹ М, т.е. pIC₅₀=9 и величиной CC₅₀ 10⁻⁵ М, т.е. pCC₅₀=5, имеет SI 10⁻⁵ М/10⁻⁹ М=10000, т.е. pSI 5-9=-4.

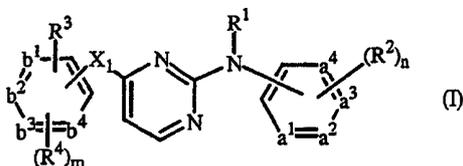
Таблица 6

№ соединения	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6

152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,7	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ представляет собой двухвалентный радикал формулы

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

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

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

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

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

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ представляет собой двухвалентный радикал формулы

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

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

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

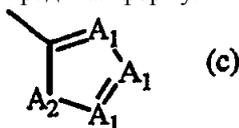


n равен 0, 1, 2, 3 или 4, и в случае, когда $-a^1=a^2=a^3=a^4$ представляет собой (a-1), то n может быть также равен 5;

m равен 1, 2, 3, и в случае, когда $-b^1=b^2=b^3=b^4$ представляет собой (b-1), то m может быть также равен 4;

R^1 представляет собой водород; арил; формил; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил-оксикарбонил; C_{1-6} алкил, замещенный формилом, C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонилокси; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонил;

каждый R^2 независимо представляет собой гидрокси, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный циано или $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано, C_{1-6} алкилоксикарбонил, карбоксил, циано, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, полигалогенметил, полигалогенметилит, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $C(=NH)R^6$ или радикало формулы



где каждый A_1 независимо представляет собой N, CH или CR^6 и

A_2 представляет собой NH, O, S или NR^6 ;

X_1 представляет собой $-NR^5$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} алкандиил, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ алкандиил- или $-C_{1-4}$ алкандиил- X_2- ;

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

R^3 представляет собой NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 , и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C_{1-4} алкандиилом; C_{1-6} алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; C_{2-6} алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкил; R^7 или $-X_3-R^7$;

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

причем X_{2a} представляет собой $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$ и

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

R^4 представляет собой галоген, гидрокси, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкилокси, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкил, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонил, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, формил, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или R^7 ;

R^5 представляет собой водород; арил; формил; C_{1-6} алкилкарбонил; C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил-оксикарбонил; C_{1-6} алкил, замещенный формилом, C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонил или C_{1-6} алкилкарбонилокси; C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилкарбонил, замещенный C_{1-6} алкилоксикарбонил;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, amino, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино или полигалоген- C_{1-4} алкил;

R^7 представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C_{1-6} алкила, гидрокси- C_{1-6} алкила, amino- C_{1-6} алкила, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкила, формула, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, циано, нитро, полигалоген- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, аминокарбонила, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ или $R^{7a}-C_{1-4}$ алкила;

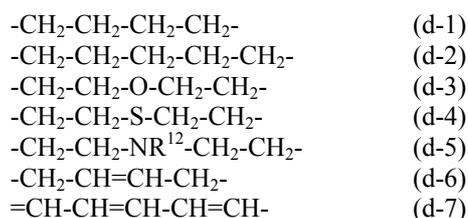
R^{7a} представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним,

двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидроксид, меркапто, C₁₋₆-алкила, гидроксид-C₁₋₆-алкила, амино-C₁₋₆-алкила, моно- или ди(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкила, формил, C₁₋₆-алкилкарбонила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкилокси, C₁₋₆-алкилоксикарбонила, C₁₋₆-алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C₁₋₆-алкила, полигалоген-C₁₋₆-алкилокси, аминокрбонила, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄-алкил, арил или арил-C₁₋₄-алкил;

R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой водород; гидроксид; C₁₋₆-алкил; C₁₋₆-алкилокси; C₁₋₆-алкилкарбонил; C₁₋₆-алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C₁₋₆-алкил)амино; моно- или ди(C₁₋₆-алкил)аминокрбонил; -CH(=NR¹¹) или R⁷, где каждая из вышеупомянутых C₁₋₆-алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, C₁₋₆-алкилокси, гидроксид-C₁₋₆-алкилокси, карбоксила, C₁₋₆-алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C₁₋₄-алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; или

R⁹ и R¹⁰ могут быть взяты вместе с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы



R¹¹ представляет собой циано; C₁₋₄-алкил, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилокси, циано, амино, моно- или ди(C₁₋₄-алкил)амино или аминокрбонил; C₁₋₄-алкилкарбонил; C₁₋₄-алкилоксикарбонил; аминокрбонил; моно- или ди(C₁₋₄-алкил)аминокрбонил;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

R¹³ и R¹⁴, каждый независимо, представляют собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный циано или аминокрбонил, C₂₋₆-алкенил, необязательно замещенный циано или аминокрбонил, C₂₋₆-алкинил, необязательно замещенный циано или аминокрбонил;

R¹⁵ представляет собой C₁₋₆-алкил, замещенный циано или аминокрбонил;

R¹⁶ представляет собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный циано или аминокрбонил, или R⁷; p равно 1 или 2;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидроксид, меркапто, C₁₋₆-алкила, гидроксид-C₁₋₆-алкила, амино-C₁₋₆-алкила, моно- или ди(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилкарбонила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкилокси, C₁₋₆-алкилоксикарбонила, C₁₋₆-алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C₁₋₆-алкила, полигалоген-C₁₋₆-алкилокси, аминокрбонила, R⁷ или -X₃-R⁷.

2. Соединение по п.1, где

R³ представляет собой C₁₋₆-алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷; C₁₋₆-алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷ и у которого 2 атома водорода, связанные у одного и того же атома углерода, заменены на C₁₋₄-алкандиол; C₁₋₆-алкил, замещенный гидроксид и вторым заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷; C₁₋₆-алкилокси-C₁₋₆-алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷; C₂₋₆-алкенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷; C₂₋₆-алкинил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокрбонила, NR⁹R¹⁰ или R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄-алкил; R⁷ или -X₃-R⁷;

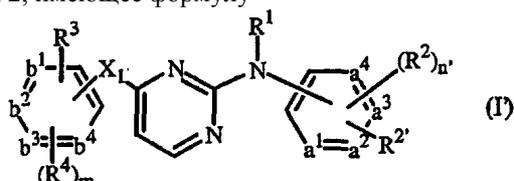
R⁴ представляет собой галоген, гидроксид, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, C₁₋₆-алкилокси, циано, нитро, полигалоген-C₁₋₆-алкил, полигалоген-C₁₋₆-алкилокси, аминокрбонил, C₁₋₆-алкилоксикарбонил, C₁₋₆-алкилкарбонил, формил, амино, моно- или ди(C₁₋₄-алкил)амино;

R⁷ представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидроксид, меркапто, C₁₋₆-алкила, гидроксид-C₁₋₆-алкила, амино-C₁₋₆-алкила, моно- или ди(C₁₋₆-алкил)амино-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкилкарбонила, C₃₋₇-циклоалкила, C₁₋₆-алкилокси, C₁₋₆-алкилоксикарбонила, C₁₋₆-алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C₁₋₆-алкила, полигалоген-C₁₋₆-алкилокси, аминокрбонила, R^{7a}, -X₃-R^{7a} или R^{7a}-C₁₋₄-алкила;

R^{7a} представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трицикли-

ческий насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидроксид, меркапто, C₁₋₆алкила, гидроксид-C₁₋₆алкила, амино-C₁₋₆алкила, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксикарбонила, C₁₋₆алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C₁₋₆алкила, полигалоген-C₁₋₆алкилокси, аминокарбонила; R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой водород; гидроксид; C₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилкарбонил; C₁₋₆алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино; моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонил или R⁷, где каждая из вышеупомянутых C₁₋₆алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, C₁₋₆алкилокси, гидроксид-C₁₋₆алкилокси, карбоксила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

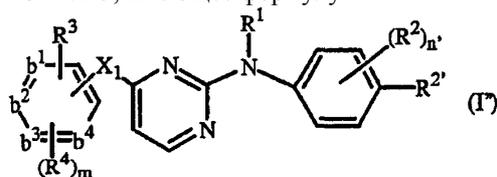
3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу



где -a¹=a²-a³=a⁴-, -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m и X₁ имеют значения, указанные в п.1; n' равен 0, 1, 2 или 3, и в случае, когда -a¹=a²-a³=a⁴- представляет собой (a-1), n' может быть также равно 4; R^{2'} представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, тригалогенметил, тригалогенметилокси, циано, аминокарбонил, C₁₋₆алкил, замещенный циано или аминокарбонил;

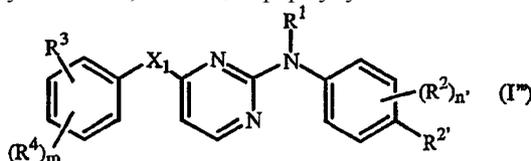
при условии, что R² находится в пара-положении относительно части NR¹.

4. Соединение по любому из пп.1-3, имеющее формулу



где -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m и X₁ имеют значения, указанные в п.1; n' и R^{2'} имеют значения, указанные в п.3.

5. Соединение по любому из пп.1-4, имеющее формулу



где R¹, R², R³, R⁴ и X₁ имеют значения, указанные в п.1; n' и R^{2'} имеют значения, указанные в п.3.

6. Соединение по любому из пп.1, 3-5, где R³ представляет собой NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; C₂₋₆алкил, замещенный циано или аминокарбонил; C₁₋₆алкил, замещенный NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкилом или R⁷; C₁₋₆алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; C₁₋₆алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C₁₋₄алкандиолом; C₁₋₆алкил, замещенный гидроксид и вторым заместителем, выбранным из циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; C₁₋₆алкилокси-C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; C₂₋₆алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; C₂₋₆алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкила или R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкил; R⁷ или -X₃-R⁷; при этом R^{9a} представляет собой гидроксид; C₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилкарбонил; C₁₋₆алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино; моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонил; -CH(=NR¹¹) или R⁷, где каждая из вышеуказанных C₁₋₆алкильных групп в определении R^{9a} может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксид, C₁₋₆алкилокси, гидроксид-C₁₋₆алкилокси, карбоксила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; и где R^{9a} также может быть

взят вместе с R^{10} с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано в п.1.

7. Соединение по п.6, где R^3 представляет собой NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} -алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилом или R^7 ; C_{1-6} -алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{1-6} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 , и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C_{1-4} -алкандиолом; C_{1-6} -алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{1-6} -алкилокси- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{2-6} -алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{2-6} -алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкил; R^7 или $-X_3-R^7$; при этом R^{9a} представляет собой гидрокси; C_{1-6} -алкил; C_{1-6} -алкилокси; C_{1-6} -алкилкарбонил; C_{1-6} -алкилоксикарбонил; amino; моно- или ди(C_{1-6} -алкил)амино; моно- или ди(C_{1-6} -алкил)аминокарбонил; $-CH(=NR^{11})$ или R^7 , где каждая из вышеуказанных C_{1-6} -алкильных групп в определении R^{9a} может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C_{1-6} -алкилокси, гидрокси- C_{1-6} -алкилокси, карбоксила, C_{1-6} -алкилоксикарбонила, циано, amino, имино, моно- или ди(C_{1-4} -алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; и где R^{9a} также может быть взят вместе с R^{10} с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано в п.1.

8. Соединение по любому из пп.6 или 7, где R^3 представляет собой $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} -алкил, замещенный NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкилом или R^7 ; C_{1-6} -алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{1-6} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{1-6} -алкилокси- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{2-6} -алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; C_{2-6} -алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ -алкила или R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ -алкил; R^7 или $-X_3-R^7$.

9. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 представляет собой этил, замещенный циано.

10. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 представляет собой C_{2-6} -алкенил, замещенный циано.

11. Соединение по любому из пп.3-10, где R^2 представляет собой циано, аминокарбонил или C_{1-6} -алкил, замещенный циано или аминокарбонил.

12. Соединение по п.11, где R^2 представляет собой циано.

13. Соединение по любому из пп.3-12, где n' равно 0.

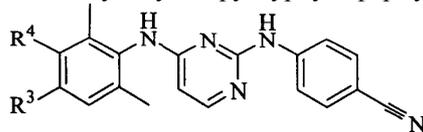
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где m равно 2.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил.

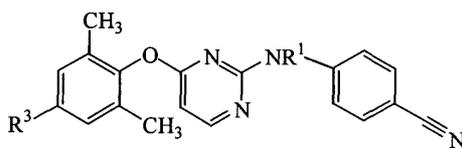
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X_1 представляет собой NH.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^1 представляет собой водород.

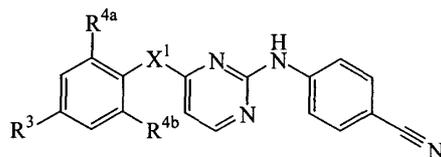
18. Соединение по п.1, имеющее следующую структурную формулу:



R ³	R ⁴	
-CH=CH-CN	H	(E)
-CH=CH-CN	H	(Z)
-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ¹	
-CH=CH-CN	H	
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	2-фуранил	-NH	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E)

его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма.

19. Соединение по п.18, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E), его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или четвертичный амин.

20. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E) или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.19, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E) или его N-оксид.

22. Соединение по п.19, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E).

23. Применение соединения по любому из пп.1-22 в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (вируса иммунодефицита человека).

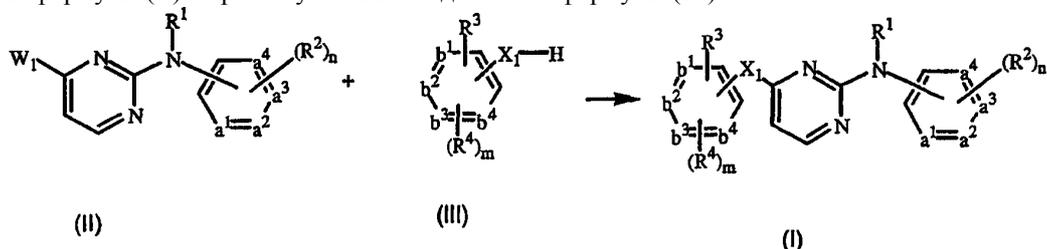
24. Применение соединения по любому из пп.1-22 при получении лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (вируса иммунодефицита человека).

25. Применение соединения по п.24 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения резистентной к лекарственному средству ВИЧ-инфекции.

26. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-22.

27. Способ получения фармацевтической композиции по п.26, заключающийся в том, что терапевтически эффективное количество соединения, указанного в любом из пп.1-22, тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

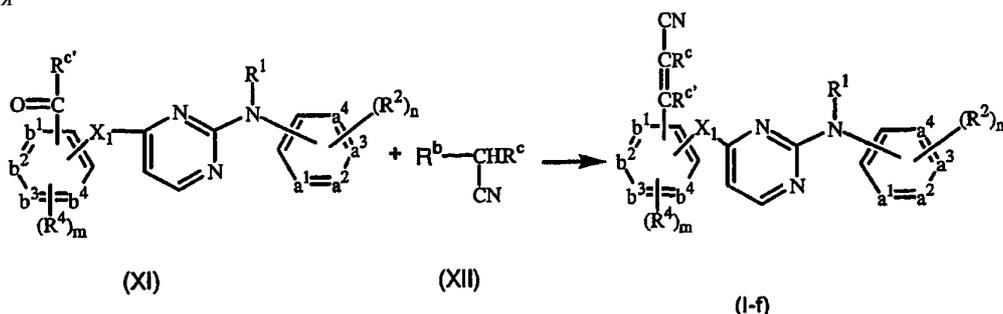
28. Способ получения соединения по п.1, заключающийся во взаимодействии промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III)



где W_1 представляет собой подходящую удаляемую группу, и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1,

и, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) друг в друга известными в данной области способами и далее, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль обработкой кислотой или, наоборот, преобразовании формы кислотно-аддитивной соли в свободное основание обработкой щелочью и, если необходимо, получении их стереохимически изомерных форм, форм N-оксидов или четвертичных аминов.

29. Способ получения соединения по п.1, заключающийся во взаимодействии промежуточного соединения формулы (XI) с реагентами Виттига или Хорнера-Эммонса формулы (XII), представляющими собой подходящий предшественник фосфилида, в присутствии подходящей соли и подходящего растворителя



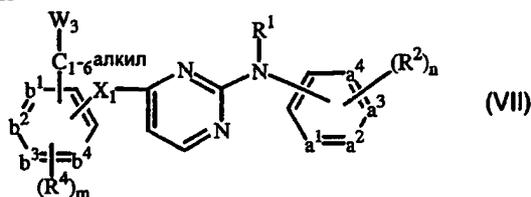
где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1, R^c представляет собой водород или C_{1-4} алкил, R^c представляет собой водород, C_{1-4} алкил или R^7 , при условии, что $CR^c=CR^c$ ограничен C_{2-6} алкенилом, и R^b представляет собой (фенил) $_3P^+-Cl^-$ или $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$,

и, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) друг в друга известными в данной области способами и далее, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль обработкой кислотой или, наоборот, преобразовании формы кислотно-аддитивной соли в свободное основание обработкой щелочью и, если необходимо, получении их стереохимически изомерных форм, форм N-оксидов или четвертичных аминов.

30. Комбинированный препарат для одновременного, отдельного или последовательного использования при лечении ВИЧ-инфекции, содержащий (а) соединение по любому одному из пп.1-22 и (б) другое антиретровирусное соединение.

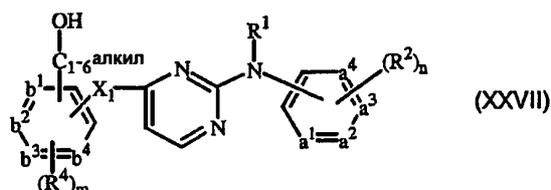
31. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента (а) соединение по любому одному из пп.1-22 и (б) другое антиретровирусное соединение.

32. Соединение формулы



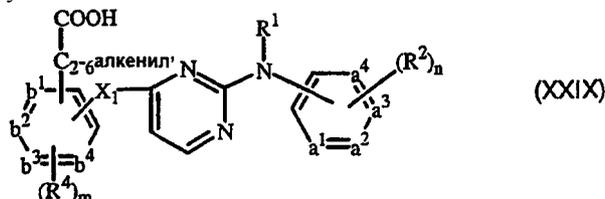
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1, и W_3 представляет собой подходящую удаляемую группу.

33. Соединение формулы



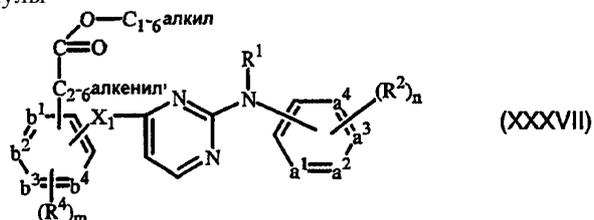
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1.

34. Соединение формулы



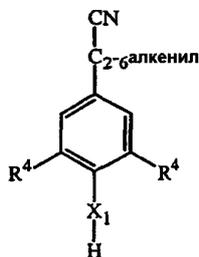
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1, и C_{2-6} алкенил' представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный циано.

35. Соединение формулы



его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ имеют значения, указанные в п.1, и C_{2-6} алкенил' представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный циано.

36. Соединение формулы



(III-b)

его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где R^4 и X_1 имеют значения, указанные в п.1, при условии, что 3-(3,4,5-триметоксифенил)-2-пропенилнитрил исключен.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6