

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045845

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.12.29

(21) Номер заявки

202291550

(22) Дата подачи заявки

2021.02.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)
C07D 239/70 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(31) 2020107455

(32) 2020.02.19

(33) RU

(43) 2022.07.29

(86) PCT/RU2021/000070

(87) WO 2021/167495 2021.08.26

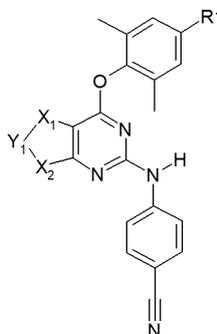
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ФАРМАСИНТЕЗ" (АО
"ФАРМАСИНТЕЗ") (RU)

(72) Изобретатель:

Куркин Александр Витальевич,
Манасова Екатерина Владимировна,
Казюлькин Денис Николаевич,
Иванов Владимир Николаевич,
Шурыгин Михаил Геннадьевич (RU)

(56) KANG DONGWEI ET AL.: "Discovery and Characterization of Fluorine-Substituted Diarylpyrimidine Derivatives as Novel HIV-1 NNRTIs with Highly Improved Resistance Profiles and Low Activity for the hERG Ion Channel", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 63, no. 3, 13 February 2020 (2020-02-13), pages 1298-1312, XP055812645, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01769, Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.9b01769> Scheme 2, Compounds 1, 2, 9a-e, 11a-e, 12-23, 24a-e, 25a-e; figures 1, 2; tables 1-5
WO-A1-2018000450

(57) Настоящее изобретение относится к производным пиримидина, обладающим свойствами ингибирования репликации ВИЧ. В изобретении предлагаются новые соединения пиримидина, предназначенные для лечения и профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний в соответствии с формулой I:



все значения заместителей такие, как указано в формуле изобретения. Также в изобретении предложены фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие заявленные соединения. Изобретение также относится к применению указанных соединений для лечения и профилактики ВИЧ у субъектов, страдающих от ВИЧ-инфекции либо подверженных риску заражения ВИЧ-инфекцией.

B1

045845

045845 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным пиримидина, обладающим свойствами ингибирования репликации ВИЧ. В изобретении предлагаются новые соединения пиримидина формулы I, предназначенные для лечения и профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний. Изобретение также относится к способам их получения и фармацевтическим композициям, их содержащим. Изобретение также относится к применению указанных соединений для лечения и профилактики ВИЧ у субъектов, страдающих от ВИЧ-инфекции (вируса иммунодефицита человека), либо подверженных риску заражения ВИЧ-инфекцией.

Уровень техники

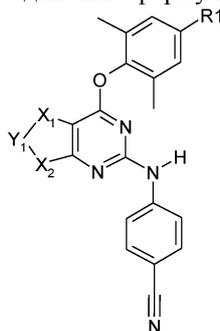
Соединения, структурно родственные настоящим противовирусным соединениям, описаны в предшествующем уровне техники.

Список источников

- J. Guillemont и др., заявка WO 2006/035068, опубликованная 6 апреля 2006 г.,
 J. Guillemont и др., заявка WO 2006/035067, опубликованная 6 апреля 2006 г.,
 J. Guillemont и др., заявка WO 2006/045828, опубликованная 4 мая 2006 г.,
 J. Guillemont и др., заявка WO 2006/035369, опубликованная 6 апреля 2006 г.,
 H.A. De Koek и P. Wigerinck, заявка WO 2006/094930, опубликованная 14 сентября 2006 г.,
 H.A. De Koek и R Wigerinck, заявка WO 2006/087387, опубликованная 24 августа 2006 г.,
 P.A.J. Jansen и др., J. Med Chem., 48(6), 1901-1909 (2005),
 K. Das и др., J. Med. Chem., 47(10), 2550-2660 (2004),
 J. Guillemont и др., J. Med. Chem., 48(6), 2072-2079 (2005).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I

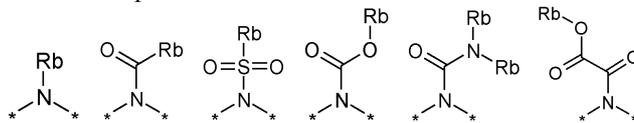


(I)

где R1 выбирается независимо и представляет собой H, CN, CN-CH=CH-, C=O, CH=CH-COOH, замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O; аминокарбонил; NH₂; замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил; галоген; NHR⁹; NR⁹R¹⁰; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкенил; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкинил;

X₁, X₂ представляют собой заместитель вида (CH₂)_n, причем n выбирается независимо для X₁, X₂;

Y₁ выбирается независимо и представляет собой -O- или заместители вида:



Rb выбирается независимо и представляет собой -H, циано, аминокарбонил, замещенный или незамещенный -C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный -C₂-C₆-алкенил, замещенный или незамещенный -C₂-C₆-алкинил, замещенный или незамещенный -C₃-C₆-арил, замещенный или незамещенный 4-6-членный-гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, R⁷,

где Rb может быть присоединен к остальной части молекулы через линкер вида (CH₂)_n,

R⁷ представляет собой C₃-циклоалкил;

каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой водород; циано, C₁₋₆алкил; C₂₋₆алкилкарбонил; amino; где каждая из упомянутых выше C₁₋₆алкильных групп может быть необязательно, замещена гидроксильной группой;

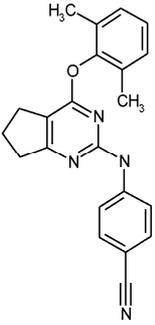
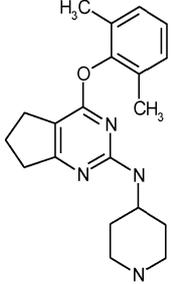
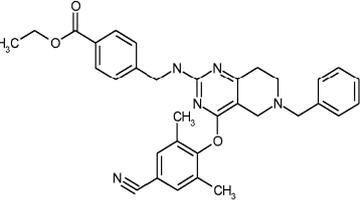
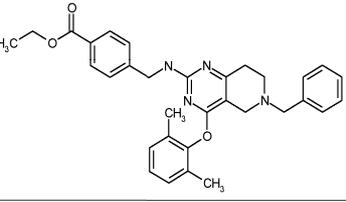
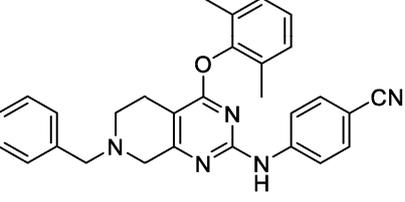
где заместители R1, Rb каждый независимо выбирается из группы, включающей COO-изобутил, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкокси, алкил, 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы S, N и O, при этом указанный гетероарил незамещен или замещен C₁₋₆алкилом, BOC, COOH, C₃₋₆арил, возможно замещенный OH, или OCH₂C≡CH, 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, O, N, галоген;

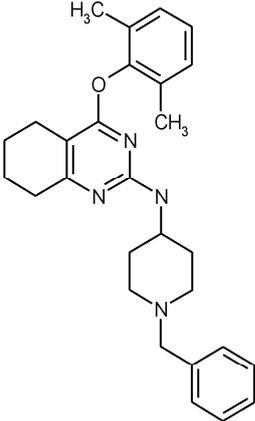
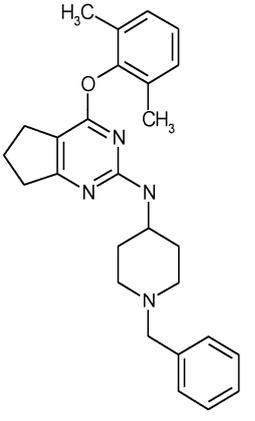
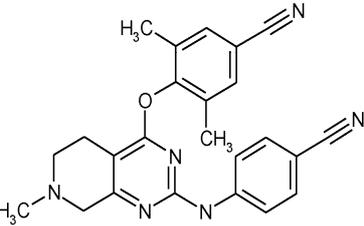
n может принимать значения от 1 до 3,
или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопы.

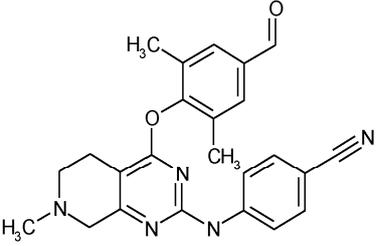
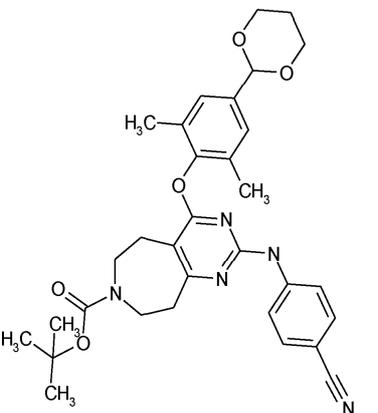
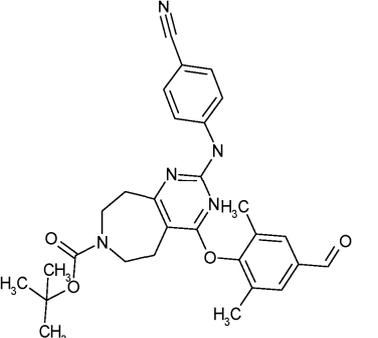
Соединения формулы I ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 и могут использоваться в способе профилактики и лечения ВИЧ-опосредованных заболеваний.

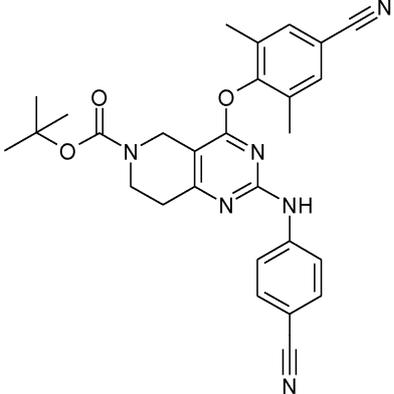
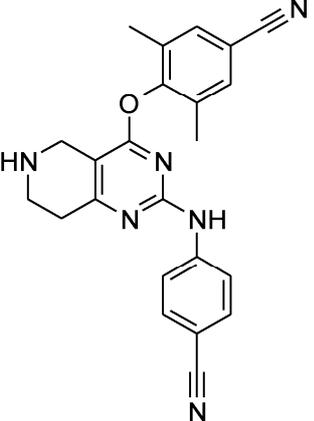
Настоящее изобретение относится также к композиции, содержащей соединения формулы I, которую можно использовать для профилактики и лечения ВИЧ-опосредованных заболеваний. Настоящее изобретение относится также к соединениям формулы I, которые можно использовать при лечении одним лекарственным средством или при комбинированном лечении с другими противовирусными агентами.

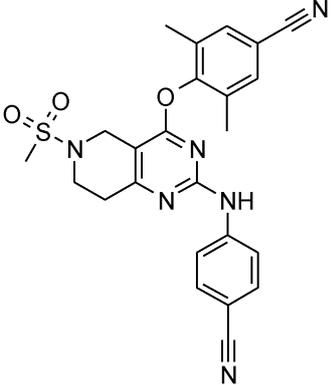
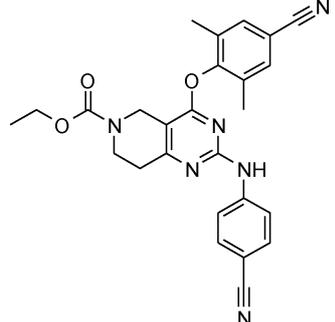
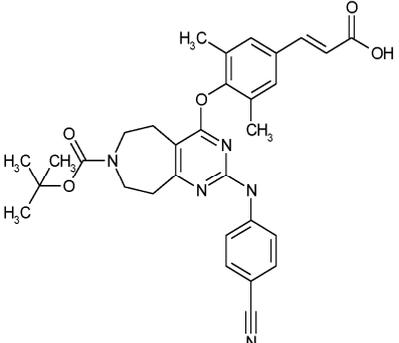
В одном из вариантов настоящее изобретение относится к одному из следующих соединений

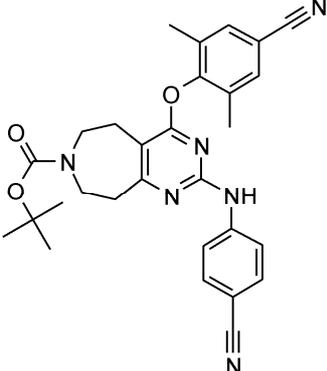
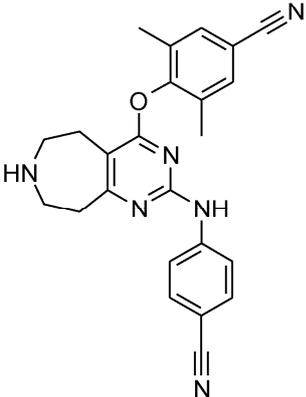
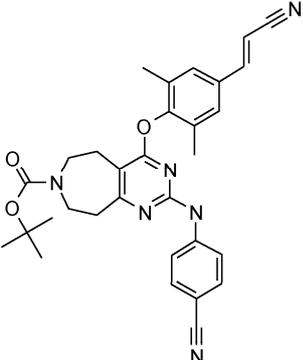
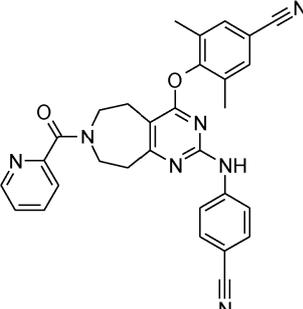
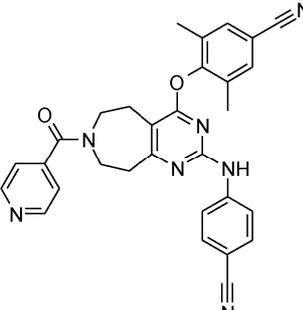
	Структурная формула	Название
0272161		4-((4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)амино)-бензонитрил
0272208		4-(2,6-диметилфенокси)-N-(пиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-амин
0273457		Этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты
0273458		Этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты
0273459		4-(((7-Бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензонитрил

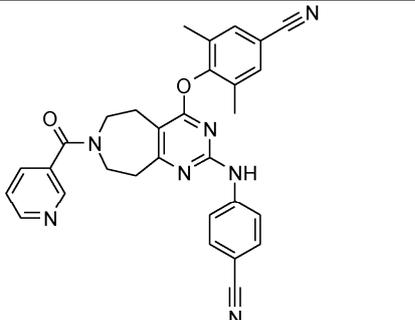
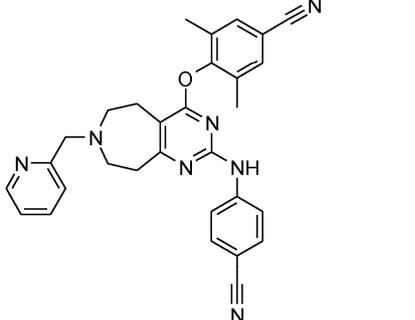
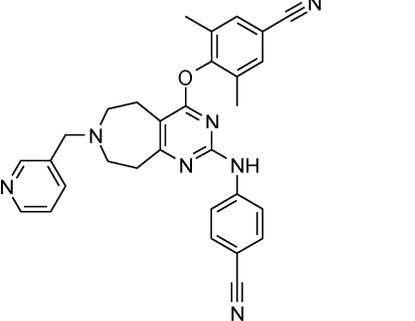
0273460	 <p>The structure shows a tetrahydroquinazolinone ring system. At the 2-position, there is a nitrogen atom bonded to a piperidine ring. The piperidine ring has a benzyl group attached to its nitrogen atom. At the 4-position of the quinazolinone ring, there is an oxygen atom bonded to a 2,6-dimethylphenyl group.</p>	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-амин
0273461	 <p>The structure shows a 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-2-amine ring system. At the 4-position, there is a nitrogen atom bonded to a piperidine ring. The piperidine ring has a benzyl group attached to its nitrogen atom. At the 2-position of the pyrimidine ring, there is an oxygen atom bonded to a 2,6-dimethylphenyl group.</p>	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[д]пиримидин-2-амин
0273774	 <p>The structure shows a complex molecule with a tetrahydropyridopyrimidine core. The nitrogen at position 2 of the tetrahydropyridine ring is substituted with a methyl group. The nitrogen at position 4 of the pyrimidine ring is substituted with a 4-cyano-2-aminophenyl group. The oxygen at position 4 of the pyrimidine ring is substituted with a 2,6-dimethyl-4-cyanophenyl group.</p>	4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

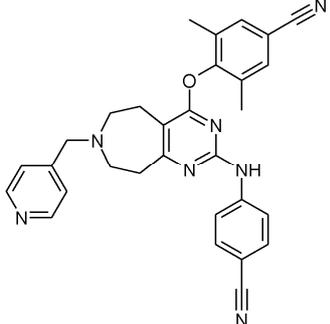
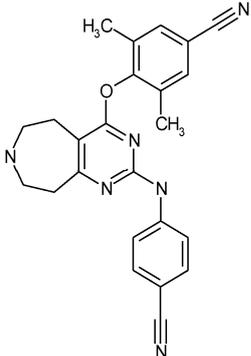
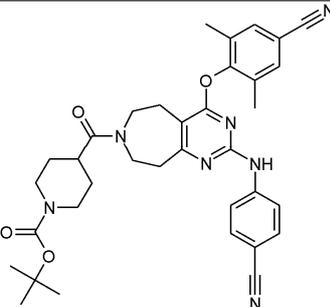
0273775		4-((4-(4-Формил-2,6-диметилфенокси)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[3,4-d]пиримидин -2-ил)амино)бензонитрил
0273892		трет-Бутил 4-(4-(1,3-диоксалан-2-ил)-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилат
0273943		трет-Бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-формил-2,6-диметилфениокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилат

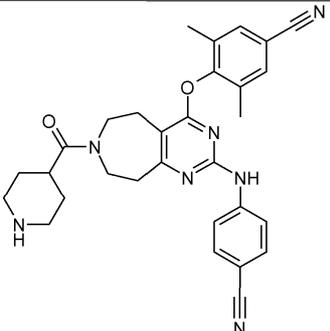
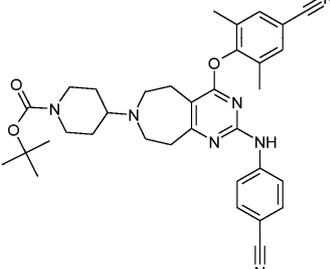
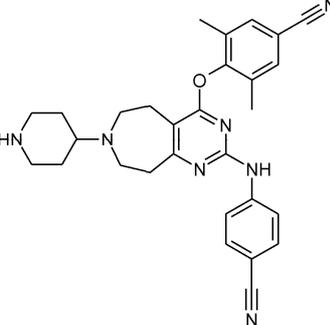
0273961	 <p>The structure shows a pyrido-pyrimidine core. The pyrimidine ring has a tert-butyl ester group at position 6 and a 4-cyanophenylamino group at position 2. The pyridine ring has a 4-cyano-2,6-dimethylphenoxy group at position 4.</p>	трет-Бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3- <i>d</i>]пиримидин-6(5H)-карбоксилат
0273963	 <p>The structure shows a pyrido-pyrimidine core. The pyrimidine ring has a 4-cyanophenylamino group at position 2 and a hydrogen atom at position 5. The pyridine ring has a hydrogen atom at position 4. The pyrimidine ring is connected to a 4-cyano-2,6-dimethylphenoxy group at position 4.</p>	4-((2-((4-Цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

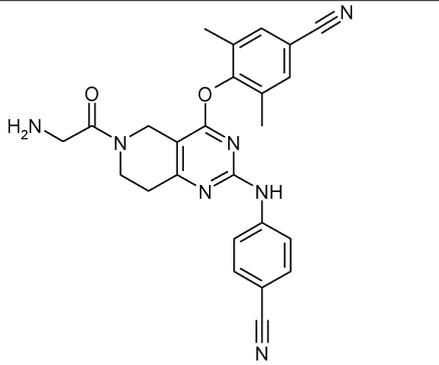
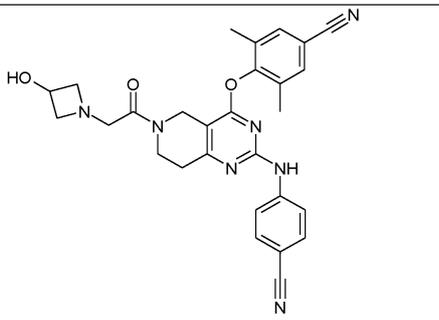
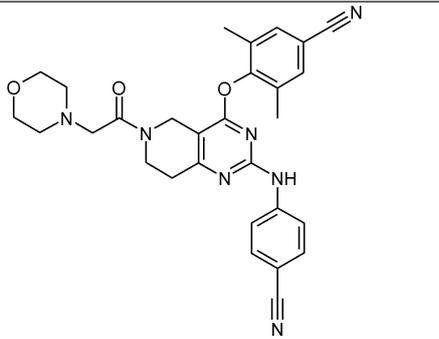
0273964		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0273965		Этил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат
0273969		(E)-3-(4-((7-(tert-Бутоксикарбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилфенил)акриловая кислота

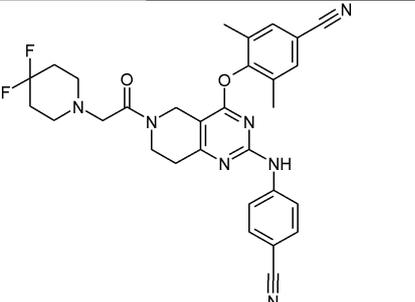
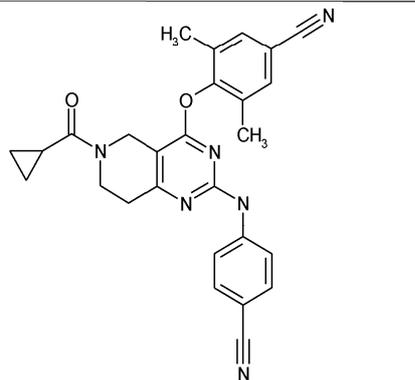
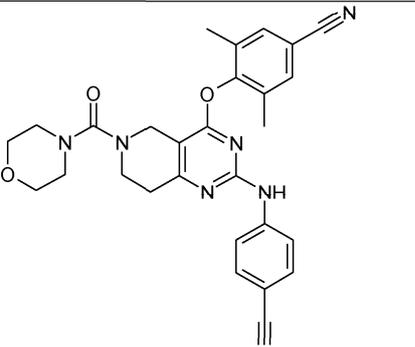
0273972		<p>трет-Бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-<i>d</i>]азепин-7(6Н)-карбоксилат</p>
0273976		<p>4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-<i>d</i>]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>
0274009		<p>трет-Бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-<i>d</i>]азепин-7(6Н)-карбоксилат</p>
0274010		<p>4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-пиколиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-<i>d</i>]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>
0274011		<p>4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-изоникотиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-<i>d</i>]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>

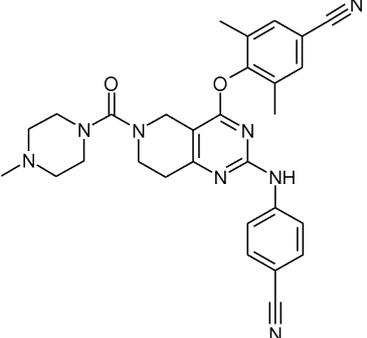
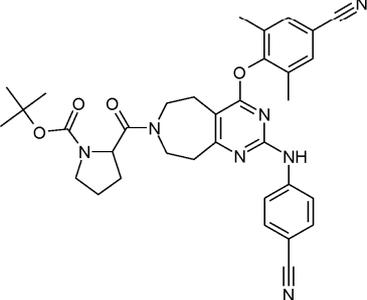
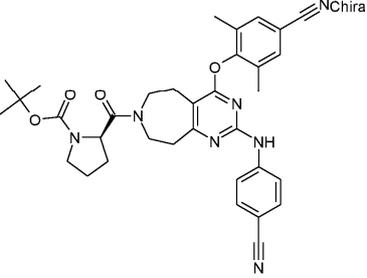
0274012		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-никотиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274014		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(пиридин-2-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274015		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(пиридин-3-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

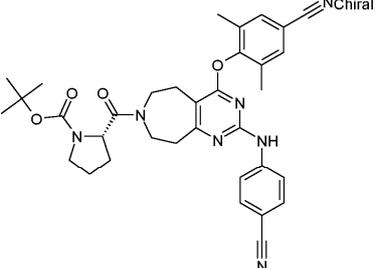
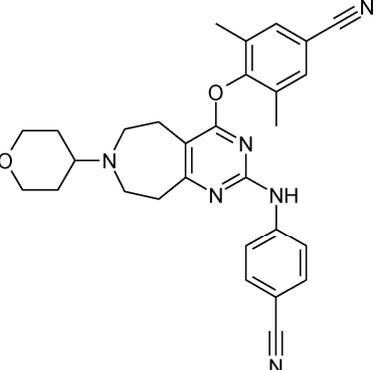
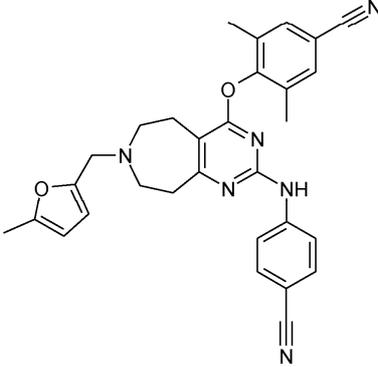
0274016		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(пиридин-4-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274021		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274025		трет-Бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат

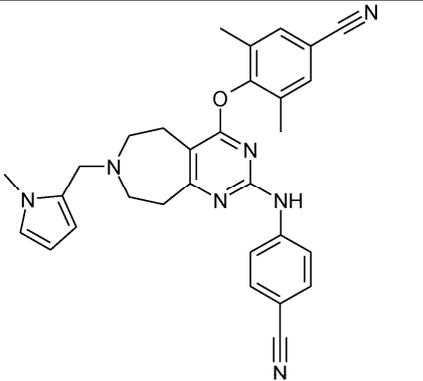
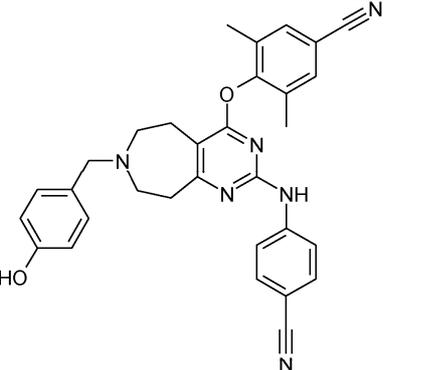
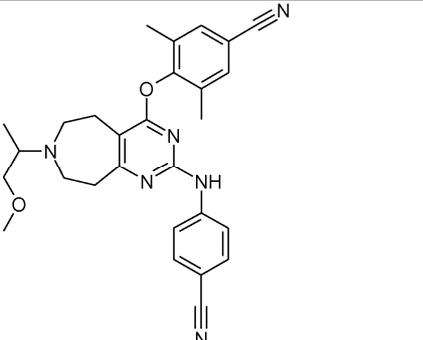
0274026		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274027		трет-Бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилат
0274028		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

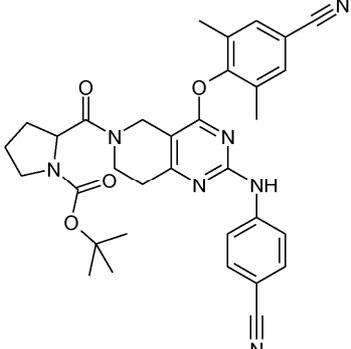
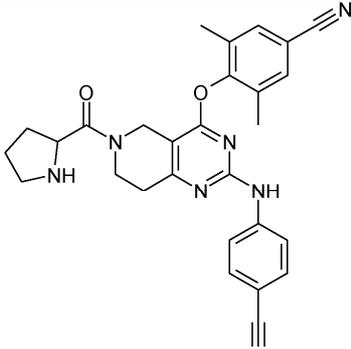
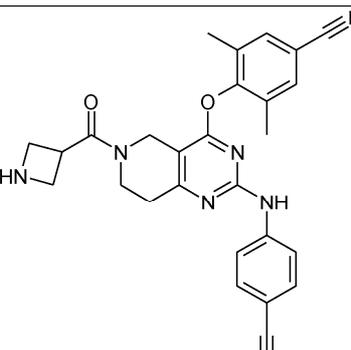
0274051		4-((6-(2-Аминоацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274052		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274053		4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-[2-(морфолин-4-ил)ацетил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

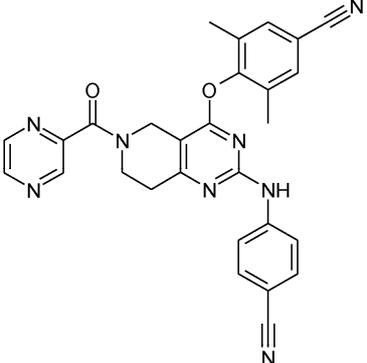
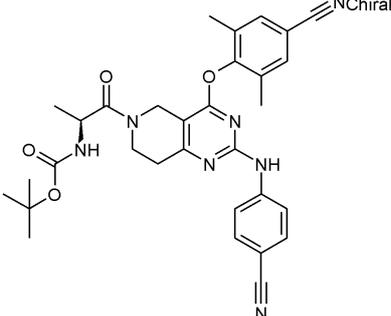
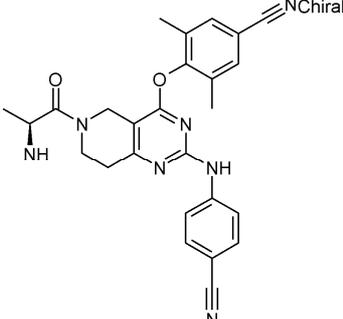
0274054		4-((2-((4- цианофенил)амино)-6- [2-(4,4- дифторпиперидин-1- ил)ацетил]- 5H,6H,7H,8H- пиридо[4,3- d]пиримидин-4- ил)окси)-3,5- диметилбензонитрил
0274055		4-((2-((4- Цианофенил)амино)-7- (циклопропанкарбонил)- 5,6,7,8-тетрагидро-[4,3- d]пиримидин-4- ил)окси)-3,5- диметилбензонитрил
0274056		4-((2-((4- цианофенил)амино)-6- (морфолин-4- карбонил)- 5H,6H,7H,8H- пиридо[4,3- d]пиримидин-4- ил)окси)-3,5- диметилбензонитрил

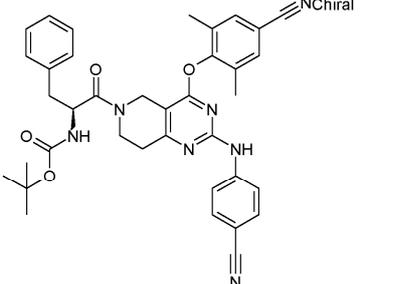
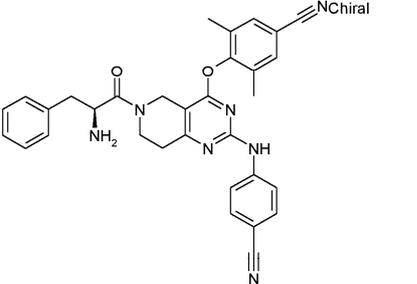
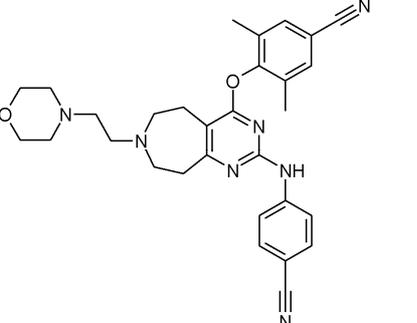
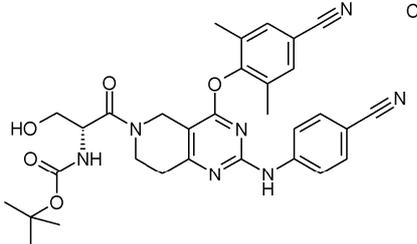
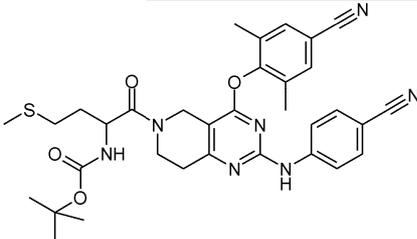
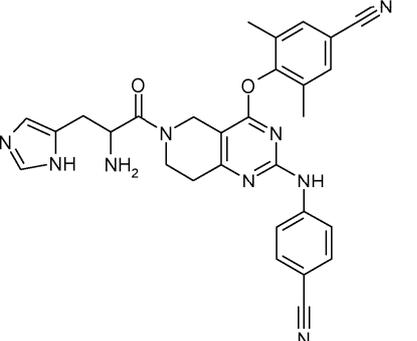
0274057		4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-д]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274063		трет-Бутил 2-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат
0274064		(R)-трет-Бутил 2-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат

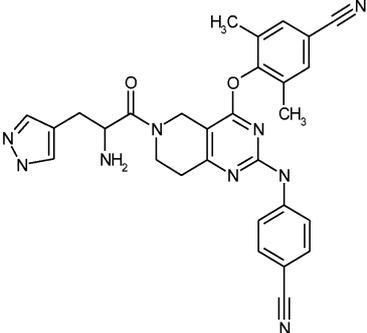
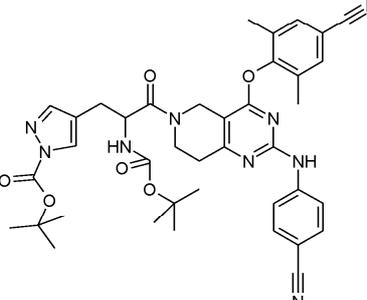
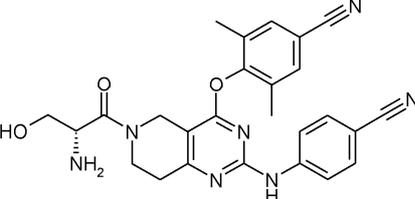
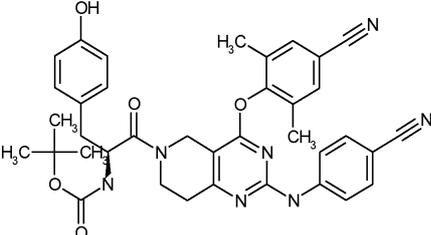
0274065		(S)-трет-Бутил 2-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат
0274072		4-(2-((4-Цианофенил)амино)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274073		Синтез 4-(2-((4-Цианофенил)амино)-7-(5-метилфуран-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

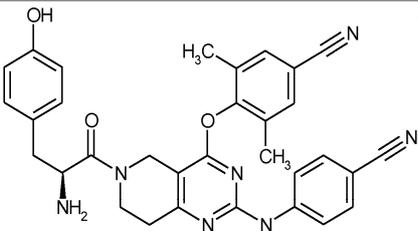
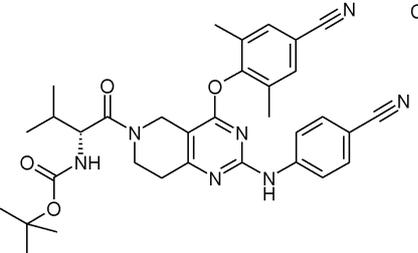
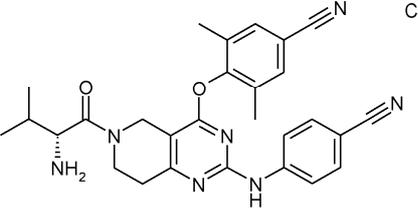
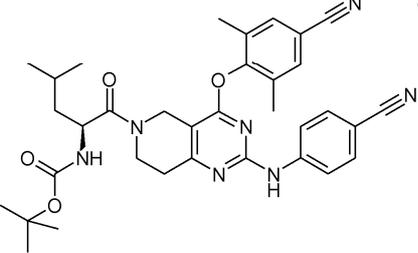
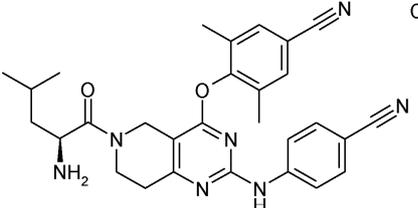
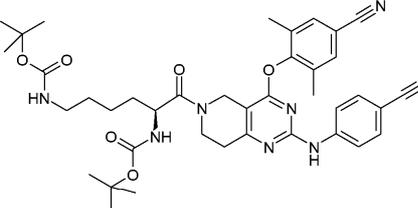
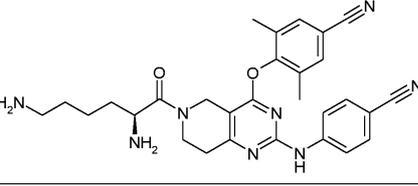
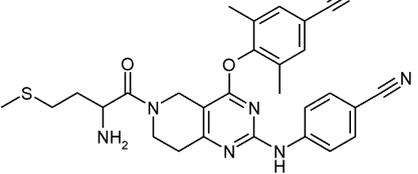
0274074		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274075		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(4-гидроксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274080		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(1-метоксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

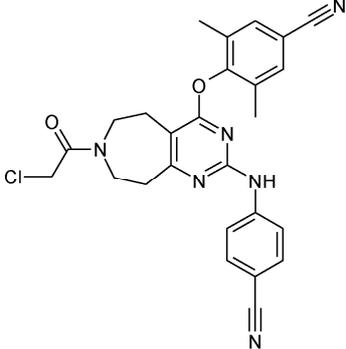
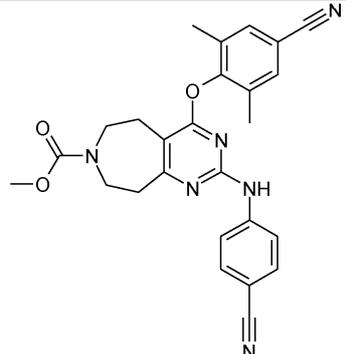
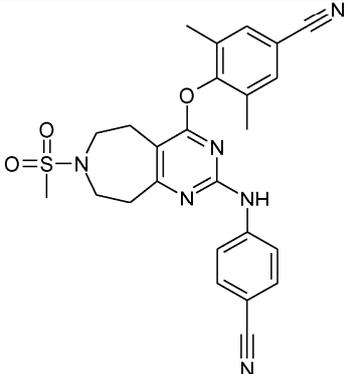
0274097		<p>трет-Бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат</p>
0274098		<p>4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(пирролидин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>
0274099		<p>4-((6-(Азетидин-3-карбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил</p>

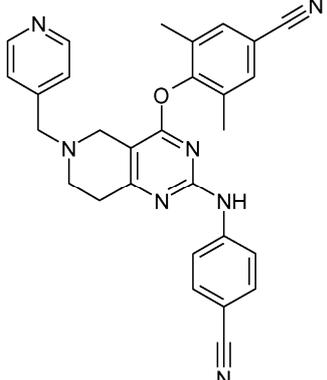
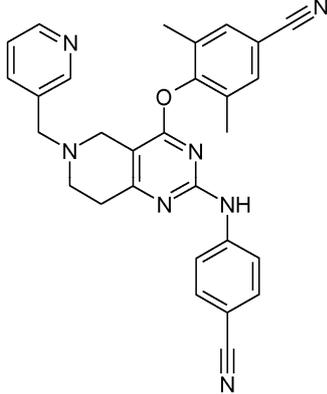
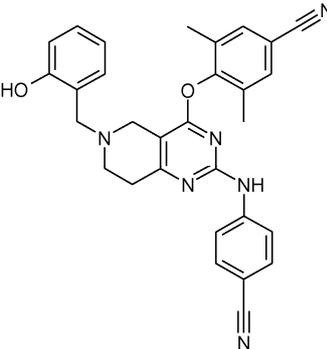
0274100		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(пирозин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274101		(S)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат
0274102		(S)-4-((6-(2-Аминопропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

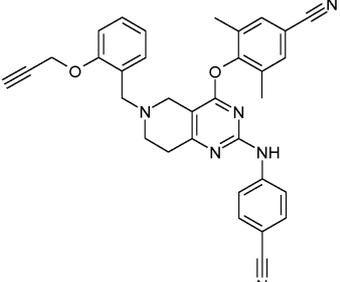
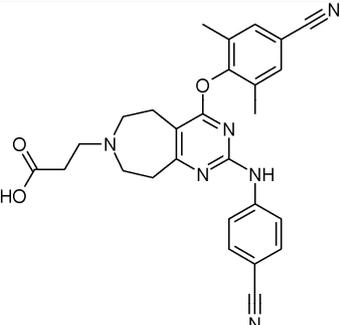
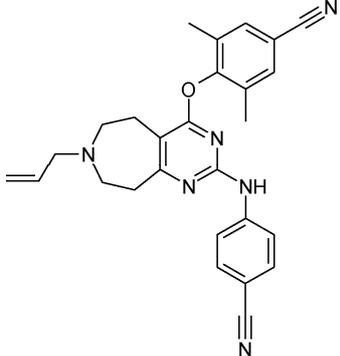
0274103		(S)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат
0274111		(S)-4-((6-(2-Амино-3-фенилпроаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274118		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(2-морфолиноэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274119		Chil (R)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат
0274120		трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамат
0275622		4-((6-[2-амино-3-(1H-имидазол-5-ил)проаноил]-2-[[4-цианофенил)амино]-5H,6H,7H,8H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

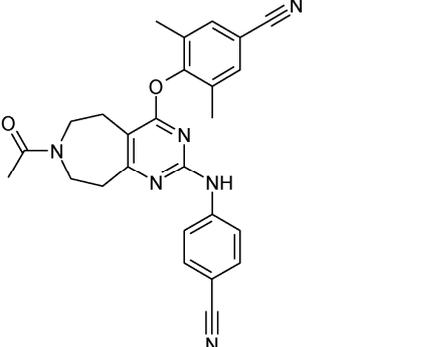
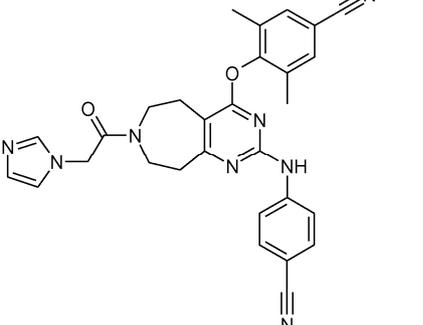
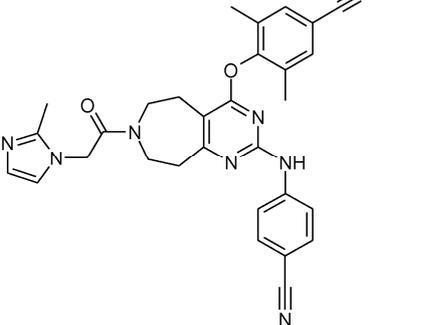
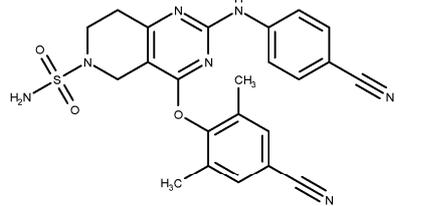
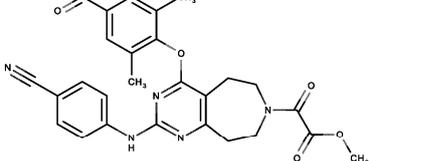
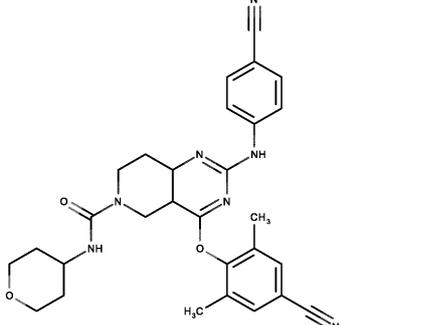
0274121		4-((6-(2-Амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)проаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274122		трет-Бутил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат
0274123		Chiral (R)-4-((6-(2-Амино-3-гидроксипроаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274124		Chiral (S)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-ил)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан--2-ил)карбамат

0274125		Ch	(S)-4-((6-(2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274126		Chi	(R)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат
0274127		Chir	(R)-4-((6-(2-Амино-3-метилбутаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274128		Ch	(S)-трет-Бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат
0274129		Chi	(S)-4-((6-(2-Амино-4-метилпентаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274130		C	(S)-Ди-трет-бутил (6-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-6-оксогексан-1,5-диил)дикарбамат
0274131			(S)-4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(2,6-диаминогексаноил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274132			

0274133		4-((7-(2-Хлорацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>d</i>]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274134		Метил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>d</i>]азепин-7(6Н)-карбоксилат
0274135		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5- <i>d</i>]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

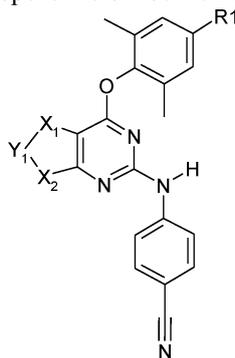
0274137		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274138		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274140		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(2-гидроксибензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

0274141		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-6-(2-(проп-2-ин-1-илокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274143		3-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-ил)пропановая кислота
0274144		4-((7-Аллил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

0274145		4-((7-(2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274227		4-((7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)ацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274236		4-((2-((4-Цианофенил)амино)-7-(2-(метил-1H-имдазол-1-ил)ацетил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил
0274239		4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-5H,6H,7H,8H-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-сульфонамид
0274312		метил 2-{2-[(4-цианофенил)амино]-4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-5H,6H,7H,8H,9H-пиримидо[4,5-d]азепин-7-ил}-2-оксоацетат
0274337		4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-N-(оксан-4-ил)-4aH,5H,6H,7H,8H,8aH-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбоксамид

Раскрытие изобретения

В одном из вариантов настоящее изобретение относится к соединению формулы I

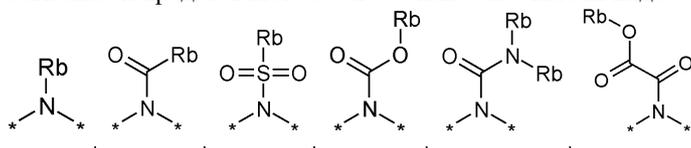


(I)

где R1 выбирается независимо и представляет собой H, CN, CN-CH=CH-, C=O, CH=CH-COON, замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O; аминокарбонил; NH₂; замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил; галоген; NHR⁹; NR⁹R¹⁰; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкенил; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкинил;

X₁, X₂ представляют собой заместитель вида (CH₂)_n, причем n выбирается независимо для X₁, X₂;

Y1 выбирается независимо и представляет собой -O- или заместители вида:



Rb выбирается независимо и представляет собой -H, циано, аминокарбонил, замещенный или незамещенный -C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный -C₂-C₆-алкенил, замещенный или незамещенный -C₂-C₆-алкинил, замещенный или незамещенный -C₃-C₆-арил, замещенный или незамещенный 4-6-членный-гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, R⁷,

где Rb может быть присоединен к остальной части молекулы через линкер вида (CH₂)_n,

R⁷ представляет собой C₃-циклоалкил;

каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой водород; циано, C₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилкарбонил; amino; где каждая из упомянутых выше C₁₋₆алкильных групп может быть необязательно, замещена гидроксидом;

где заместители R1, Rb каждый независимо выбирается из группы, включающей: COO-изобутил, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкил, 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы S, N и O, при этом указанный гетероарил незамещен или замещен C₁₋₆алкилом, BOС, COOH, C₃₋₆арил, возможно замещенный OH, или OCH₂C≡CH, 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, O, N, галоген;

n может принимать значения от 1 до 3,

или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопы.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению по п.1, где

R1 выбирается независимо и представляет собой H, CN, CN-CH=CH-, C=O, CH=CH-COON, 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O; Rb выбирается независимо и представляет собой:

-H, замещенный или незамещенный -C₁-C₆-алкил, или незамещенный -C₁-C₆-алкенил, замещенный или незамещенный -C₆-арил, замещенный или незамещенный -5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и/или O, где указанные заместители Rb каждый независимо выбирается из группы, включающей:

COO-трет-бутил, NH₂, C₁₋₄алкокси, 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы N и O, при этом указанный гетероарил незамещен или замещен C₁₋₆алкилом, BOС; COOH; остальные заместители определены в настоящем изобретении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором R1 выбирается независимо и представляет собой H, -CN, -CH=CH-CN, -C=O или -CH=CH-COON.

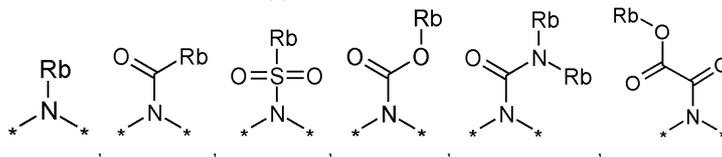
В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором R1 выбирается независимо и представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению в

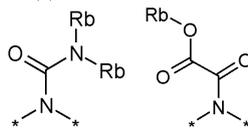
котором R1 представляет собой оксетан.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Y₁ представляет собой -O-.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Y₁ представляет собой заместители вида:



В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Y₁ представляет собой заместители вида:



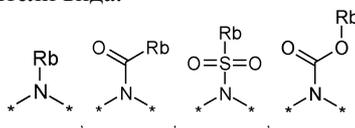
В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, представляет собой замещенный или незамещенный метил, этил, пропил, н-пропил, изопропил, бутил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил или пентил, где заместители являются такими, как определено в настоящем изобретении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный фенил, где заместители определены в настоящем изобретении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, изобензофуранил, бензимидазолил, фуран, где заместители определены в настоящем изобретении.

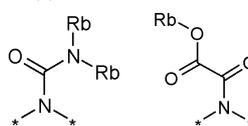
В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный пиперидин, азетидин, морфолин, тетрагидропиран.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Y₁ представляет собой заместители вида:



a Rb представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный-гетероарил или гетероциклил, содержащие от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, где заместители определены в настоящем изобретении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, в котором Y₁ представляет собой заместители вида:



a Rb представляет собой замещенный или незамещенный -C₆-арил, 5-6-членный гетероарил, где заместители определены в настоящем изобретении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:

4-((4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-2-ил)амино)-бензонитрила;

4-(2,6-диметилфенокси)-N-(пиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-2-амин;

этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты;

этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты;

4-(((7-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензонитрила;

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-амин;

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-2-амин;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[3,4-д]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила;

трет-бутил 4-(4-(1,3-диоксалан-2-ил)-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7(6Н)-карбоксилата;

трет-бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-формил-2,6-диметилфениокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7(6Н)-карбоксилата;

трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-д]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

этил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-карбоксилата;

(Е)-3-(4-((7-(терт-бутоксикарбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилфенил)акриловой кислоты;

трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7(6Н)-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

трет-бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-7(6Н)-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-пиколиноил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-изоникотиноил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-д]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-никотиноил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-

d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-2-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-3-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-4-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-(6-(2-аминоацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-[2-(морфолин-4-ил)ацетил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(циклопропанкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-(морфолин-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-

тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;

(R)-трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(5-метилфуран-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(4-гидроксibenзил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метоксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пирролидин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((6-(азетидин-3-карбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиазин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

(S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата;

(S)-4-((6-(2-аминопропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

(S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата;

(S)-4-((6-(2-амино-3-фенилпропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-морфолиноэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-

- пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата;
- трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамата;
- 4-((6-[2-амино-3-(1H-имидазол-5-ил)пропаноил]-2-[(4-цианофенил)амино]-5H,6H,7H,8H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((6-(2-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- трет-бутил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;
- (R)-4-((6-(2-амино-3-гидроксипропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан--2-ил)карбамата;
- (S)-4-((6-(2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата;
- (R)-4-((6-(2-амино-3-метилбутаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата;
- (S)-4-((6-(2-амино-4-метилпентаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- (S)-ди-трет-бутил (6-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-6-оксогексан-1,5-диил)дикарбамата;
- (S)-4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2,6-диаминогексаноил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((7-(2-хлорацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-

d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

метил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-гидроксibenзил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(проп-2-ин-1-илокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-ил)пропановой кислоты;

4-((7-аллил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((7-ацетил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил

4-((7-(2-(1Н-имидазол-1-ил)ацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-(метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-сульфонамида;

метил 2-{2-[(4-цианофенил)амино]-4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-ил}-2-оксоацетата;

4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-N-(оксан-4-ил)-4аН,5Н,6Н,7Н,8Н,8аН-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбоксамида.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения, которое включает по меньшей мере один изотоп.

В другом варианте настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения в форме фармацевтически приемлемой соли, полученной с использованием таких противоионов, как галогениды, гидроксиды, карбоксилаты, сульфаты.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению соединения настоящего изобретения в качестве ингибитора обратной транскриптазы.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению соединения настоящего изобретения в качестве лекарственного средства, обладающего противовирусной активностью в отношении ВИЧ.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей активностью в отношении обратной транскриптазы, включающая соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве и по меньшей мере один носитель, эксципиент или разбавитель.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или профилактики ВИЧ, включающая по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве и по меньшей мере один носитель, эксципиент или разбавитель.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, включающая соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве, и, дополнительно, по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обрат-

ной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ содержит по меньшей мере одну мутацию по сравнению с ВИЧ дикого типа, включающая соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ обладает пониженной чувствительностью к препаратам эфавиренц, невирапин, доравирин или делавирдин, включающая соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве.

В другом варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ, включающая по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению соединения настоящего изобретения для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению композиции по настоящему изобретению для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики ВИЧ, включающему применение композиции настоящего изобретения.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики инфекции ВИЧ, заключающемуся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения.

В другом варианте настоящее изобретение относится к указанному способу лечения или профилактики, в котором указанное терапевтически эффективное количество соединения означает суточную дозу, которая составляет от 0,1 до 500 мг/кг массы тела при парентеральном введении.

В другом варианте настоящее изобретение относится к указанному способу лечения или профилактики, в котором суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или 1-5 отдельными дозами.

В другом варианте настоящее изобретение относится к комбинации для лечения или профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний, включающей терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний, заключающемуся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ в организме субъекта, инфицированного ВИЧ, заключающемуся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции настоящего изобретения, включающему смешивание соединения по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемыми носителями.

Термин "как указано выше" означает наиболее широкое определение каждой группы, указанной в разделе Сущность изобретения или в наиболее широком пункте формулы изобретения или в настоящем описании. В других вариантах, представленных ниже, в каждом варианте присутствуют заместители, которые необязательно сохраняют наиболее общий объем, указанный в разделе Сущность изобретения или в настоящем описании.

Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в описании настоящего изобретения, имеют значения, известные специалисту в той области техники, к которой относится изобретение. Описание включает ссылки на различные методики и материалы, известные специалисту в данной области. Стандартным документом, в котором рассматриваются общие закономерности фармакологии, является монография Goodman и Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13 изд., McGraw Hill Companies Inc., New York (2017). При осуществлении настоящего изобретения могут использоваться любые пригодные материалы и/или методы, известные специалисту в данной области. Однако в описании настоящего изобретения описаны предпочтительные материалы и методы. Материалы, реагенты и т.п., упомянутые в описании и в примерах, являются коммерческими препаратами, если не указано иное.

Упомянутый здесь термин "соединение настоящего изобретения" или "соединение по настоящему изобретению" относится по меньшей мере к одному соединению, упомянутому в настоящем изобрете-

нии, а также к их любой комбинации, в том числе двойной комбинации, тройной комбинации и т.д.

В описании изобретения, например, в любом разделе заявки или в формуле изобретения, термины "включает (включают)" и "включающий" имеют общепринятое значение. Т.е. термины приблизительно соответствуют положениям "содержащий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". В отношении способа термин "включающий" означает, что способ включает по меньшей мере упомянутые стадии. В отношении соединения или композиции, термин "включающий" означает, что соединение или композиция включает по меньшей мере указанные признаки или компоненты, однако может также включать дополнительные признаки или компоненты.

Термин "приблизительно", используемый в описании заявки, означает приблизительно, около, примерно или ориентировочно. Термин "приблизительно", используемый в связи с численным интервалом, означает, что максимальное и минимальное значения интервала имеют указанные значения. В общем случае термин "приблизительно" используется для указания допустимых изменений численного значения выше и ниже указанного значения на 20%.

Подразумевается, что используемое в описании указание интервала численных значений означает, что изобретение может использоваться при любом значении в пределах указанного интервала. Таким образом, переменная величина, которая является дискретной по природе, может иметь любое целое значение в пределах указанного интервала, включая конечные значения интервала. Аналогичным образом, переменная величина, которая является непрерывной по природе, может иметь любое фактическое значение в пределах указанного интервала, включая конечные значения интервала. Например, переменная величина, которая, согласно описанию, имеет значения от 0 до 2, может означать 0, 1 или 2, если это дискретная величина, и может иметь значения 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, или любое иное фактическое значения, если это непрерывная переменная величина.

Если любая группа (например, R1) содержится в составе фрагмента или в любой указанной формуле или в любом описанном соединении более одного раза, а описанные соединения используются или заявлены в настоящем изобретении, то ее значение в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если полученные соединения являются стабильными соединениями.

В одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше. Термины "указанный выше" и "как указано выше" означают переменные, включенные в виде ссылки в наиболее широкое определение переменных, указанных в разделе Сущность изобретения или в наиболее широком пункте формулы изобретения.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается соединение, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения инфекции ВИЧ или профилактики инфекции ВИЧ, который заключается в том, что субъекту, который нуждается в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше.

В еще одном варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения или профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний, который заключается в том, что субъекту, который нуждается в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ в организме субъекта, инфицированного ВИЧ, заключающийся в том, что субъекту, который нуждается в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ в организме субъекта, инфицированного ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ содержит по меньшей мере одну мутацию по сравнению с ВИЧ дикого типа, который заключается в том, что субъекту, который нуждается в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ в организме субъекта, инфицированного ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ обладает пониженной чувствительностью к препаратам эфавиренц, невирапин или делавирдин, который заключается в том, что субъекту, который нуждается в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше.

В одном варианте изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I, где R1, X₁, X₂, Y₁ имеют значения, указанные выше, и по меньшей мере один носитель, эксципиент или разбавитель.

Следующие определения применяются в данном документе, если иное не указано явно. Кроме того, если не указано иное, все входящие функциональные группы выбираются независимо, два входящих

могут быть как одинаковыми, так и разными.

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, включая углеводородные группы, имеющие указанное число атомов углерода (то есть C_{1-6} алкил подразумевает от одного до шести атомов углерода). Примеры алкилов включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил.

Термин "алкинил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к углеводородным группам, в которых по крайней мере одна углерод-углеродная связь является тройной связью, в то время как остальные связи могут представлять собой простые, двойные или дополнительные тройные связи, включая углеводородные группы, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и т.д.

Термин "алкенил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к углеводородным группам, в которых по крайней мере одна углерод-углеродная связь является двойной связью, в то время как остальные связи могут представлять собой либо простые связи, либо дополнительные двойные связи, включая углеводородные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 2-метил-2-пропенил и т.п.

Термин "галоген" сам по себе или в части другого термина относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Термины "карбоксил", "карбокси" или "гидроксикарбонил" относятся к группе -COOH.

Термины "алкокси" и "алкилокси" сами по себе или в словосочетаниях относятся (если не указано иного) к алифатическим радикалам вида алкил-О-, в котором алкил определен выше. Иллюстративные примеры алкокси-групп включают (но не ограничены перечисленным) метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, трет-бутокси-, пентокси-, изопентокси-, неопентокси-, трет-пентокси-, гексокси-, изогексокси-, гептокси, октокси-группу и т.п. Предпочтительными алкокси-группами являются метокси- и этокси-группа.

Моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный карбоцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 циклов, причем указанная циклическая система состоит только из атомов углерода и указанная циклическая система содержит только простые связи; моноциклический, бициклический или трициклический частично насыщенный карбоцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 циклов, причем указанная циклическая система состоит только из атомов углерода и включает по меньшей мере двойную связь, при условии, что циклическая система не является ароматической циклической системой; моноциклический, бициклический или трициклический ароматический карбоцикл представляет собой ароматическую циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 циклов, причем указанная циклическая система состоит только из атомов углерода; термин "ароматический" очень хорошо известен специалистам в данной области техники, и он означает циклические сопряженные системы, включающие $4n+2$ электронов, т.е. 6, 10, 14 и т.д. электронов (правило Хюккеля); моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный гетероцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 циклов и включающую хотя бы один гетероатом, выбранный из O, N или S, причем указанная циклическая система содержит только простые связи; моноциклический, бициклический или трициклический частично насыщенный гетероцикл представляет собой циклическую систему, состоящую из 1, 2 или 3 циклов и включающую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S, и по меньшей мере одну двойную связь, при условии, 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 циклов и включающую хотя бы один гетероатом, выбранный из O, N или S.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических насыщенных карбоциклов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4,2,0]-октанил, циклононанил, циклодеканил, декагидронафталинил, тетрадекагидроантраценил и т.п. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, более предпочтительными являются циклопентил, циклогексил, циклогептил.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических частично насыщенных карбоциклов являются циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бицикло[4,2,0]октенил, циклононенил, циклодеценил, октагидронафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, 1,2,3,4,4а,9,9а,10-октагидроантраценил и т.п.

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

Конкретными примерами моноциклических, бициклических или трициклических насыщенных гетероциклов являются тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, тиазолидинил, тетрагидропиридинил, дигидрооксазолил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, оксадиазолидинил, триазолидинил, тиадиазолидинил, пирозолидинил, пиперидинил, гексагидропиримидинил, гексагидропирозинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиофорфолинил, пиперазинил, тритианил, декагидрохинолинил, ок-

тагидроиндолил и т.п. Предпочтительными являются тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, тиазолидинил, дигидрооксазолил, триазолидинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил. Особенно предпочтительными являются тетрагидрофуранил, пирролидинил, диоксоланил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил.

Конкретными примерами моноциклических, бициклических и трициклических частично насыщенных гетероциклов являются пирролинил, имидазолинил, пиразолинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксилил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксилил, индолинил и т.п. Предпочтительными являются пирролинил, имидазолинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксилил, индолинил.

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, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хинолизинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, нафтиридинил, птеридинил, бензопиранил, пирролопиридил, тиенопиридил, фуропиридил, изотиазолопиридил, тиазолопиридил, изоксазолопиридил, оксазолопиридил, пиразолопиридил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тиенопиразинил, фуропиразинил, изотиазолопиразинил, тиазолопиразинил, изоксазолопиразинил, оксазолопиразинил, пиразолопиразинил, имидазопиразинил, 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, имидазолотриазинил, оксадиазолотриазинил, тиadiaзолотриазинил, триазолотриазинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т.п.

Предпочтительными ароматическими гетероциклами являются моноциклические или бициклические ароматические гетероциклы. Представляющими интерес моноциклическими, бициклическими или трициклическими ароматическими гетероциклами являются пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, пиранил, бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензопиразолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензопиранил, пирролопиридил, тиенопиридил, фуропиридил, изотиазолопиридил, тиазолопиридил, изоксазолопиридил, оксазолопиридил, пиразолопиридил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тиенопиразинил, фуропиразинил, изотиазолопиразинил, тиазолопиразинил, изоксазолопиразинил, оксазолопиразинил, пиразолопиразинил, имидазопиразинил, пирролопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, изотиазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, изоксазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиримидинил, оксадиазолопиридил, тиadiaзолопиридил, триазолопиридил, оксадиазолопиразинил, тиadiaзолопиразинил, триазолопиразинил, оксадиазолопиримидинил, тиadiaзолопиримидинил, триазолопиримидинил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и т.п.

Термин "циклоалкил" в настоящем документе относится к группам, имеющим от 3 до 12 атомов углерода в моно- или полициклической структуре, включая спироциклы. В качестве иллюстрации, циклоалкилы включают, но не ограничиваются, следующими радикалами: циклопропил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[5.5]ундеканил, которые, как и в случае других алифатических или гетероалифатических или гетероциклических заместителей, могут быть замещенными.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический" означает в настоящем документе неароматические моно- или полициклические системы (насыщенные или частично ненасыщенные), имеющие от трех до двенадцати атомов, содержащие гетероатомы N, O или S. Гетероцикл может быть присоединен к основному фрагменту молекулы через атом азота (N-гетероциклил) либо через атом углерода. Гетероциклы также могут быть замещенными. В частности, гетероцикл может представлять собой, без ограничения, азиридинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-тиенил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперазинил, морфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолин-4-ил, азепапил, диазепанил, гомопиперазинил, оксазепанил, 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, хинуклидинил, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 9-азабицикло[3.3.1]нонил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонил, или 3-тиа-9-азабицикло[3.3.1]нонил. Конкретными примерами гетероциклов являются также дигидрофурил, имидазолинил, дигидро-оксазолил, тетрагидро-пиридинил, дигидропира-

нил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил. Термин "циклоалкенил" означает в настоящем документе частично ненасыщенный циклоалкил, содержащий от 5 до 12 атомов углерода, имеющий в своем составе от одной до двух двойных углерод-углеродных связей.

Термин "арил" в настоящем документе означает группы, содержащие ароматический цикл, имеющий от пяти до десяти атомов углерода. Примером арильных циклических групп являются фенил и нафтил.

Термин "гетероарил", "гетероарильный цикл" как он используется здесь, означает стабильный гетероциклический и полигетероциклический ароматический фрагмент, имеющий 5-10 атомов в цикле. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной и может состоять из одного или несколько колец. Возможные заместители включают, помимо прочего, любой из ранее упомянутых заместителей. Примерами типичных гетероарильных циклов являются пяти- и шестичленные моноциклические группы, такие как тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетразолил и т.п.; а также полициклические гетероциклические группы, такие как бензо[b]тиенил, изобензофуранил, изоиндолил, бензимидазолил, и т.п. Термин "гетероарил" может использоваться эквивалентно с терминами "гетероарильный цикл" или "гетероароматический".

Арильная группа или гетероарильная группа (включая гетероарильную часть гетероаралкилов или гетероаралкокси фрагментов и т.п.) могут содержать один или несколько заместителей. Примеры подходящего заместителя на ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы включают, но не ограничиваются, галоген (F, Cl, Br или I), C₁₋₃алкил, -CN, -OH, -C₁₋₃алкил и другие, как указано в настоящем изобретении.

Карбоциклы или гетероциклы, упоминаемые в определении R⁷, могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) через любой подходящий циклический атом углерода или гетероатом, если конкретно не указано иное. Так, например, если гетероцикл представляет собой имидазолил, он может являться 1-имидазолилом, 2-имидазолилом, 4-имидазолилом и т.д., или, если карбоцикл представляет собой нафталинил, он может быть 1-нафталинилом, 2-нафталинилом и т.д.

Если любой из заместителей (например, R⁷) одновременно встречается в одном и том же соединении более одного раза, каждое из определений такого заместителя является независимым.

Термин "замещенный" должен обозначать, что один или более атом водорода при атоме или группе, упоминаемой как "замещенный", заменен на любую из перечисленных групп, при условии, что упоминаемый атом обладает нормальной валентностью, или что валентность замещаемого соответствующего атома группы не является избыточной, и что замещение приводит к стабильному соединению. Термин "замещенный или незамещенный" означает, что данное соединение или подструктура является либо незамещенным, либо замещенным, как определено в изобретении, одним или более заместителями, как упоминается или как определено ниже.

В данном документе алкильная, алкенильная, алкинильная, алкиленовая, циклоалкильная, циклоалкенильная, гетероциклическая, арильная и гетероарильная группы, а также другие подструктуры, содержащиеся в своем составе по крайней мере один атом водорода, могут замещаться одним или более заместителями: -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, -CHF, -C₁₋₄-алкил, -C₂₋₄-алкенил, -C₂₋₄-алкинил, -C₃₋₉-циклоалкил, -4-9-членный-гетероциклический, присоединенный через C или N-атомы, -фенил, -5-6-членный-гетероарил, присоединенный через C или N-атомы, -O-R^z, -N(R^z)₂, -NR^z-C(=O)-R^z, -NR^z-S(=O)₂-R^z, -S-R^z, -C(=O)-R^z, -C(=O)-OR^z, -C(=O)-N(R^z)₂, -O-C(=O)-R^z, -O-C(=O)-(NR^z)₂, -SO-N(R^z)₂, -SO₂-R^z, в которых каждый R^z независимо выбран и представляет собой -H, -C₁₋₆-алкил, -C₃₋₉-циклоалкил, -5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, или замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероциклический, содержащий от 1 до 4 гетероатомов.

Другая группа, из которой могут быть выбраны заместители, представляет собой: COO-изобутил, NH₂, CN, C₁₋₄алкокси, 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы S, N и O (17, 18, 67, 45, 60), при этом указанный гетероарил незамещен или замещен -OH, C₁₋₆алкилом, O или R_c; BOC, COOH, R^c, C₃₋₆арил, возможно замещенный OH, O или OCH₂C≡CH, 4-6-членный гетероциклический, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, O, атом азота, S-C₁₋₆алкил, галоген. Данное изобретение содержит только такие комбинации заместителей и производных, которые образуют стабильное или химически возможное соединение. Стабильным или химически возможным соединением называется такое соединение, стабильности которого достаточно для его синтеза и аналитического детектирования.

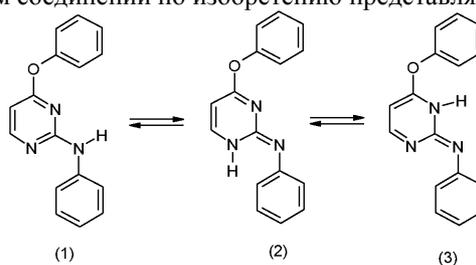
Предпочтительные соединения данного изобретения являются достаточно стабильными и не разлагаются при температуре до 40°C в отсутствие химически активных условий, в течение, по крайней мере, одной недели.

Некоторые соединения данного изобретения могут существовать в таутомерных формах, и это изобретение включает в себя все такие таутомерные формы таких соединений, если не указано иное.

Например, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров 1-3, находящихся в состоянии динамического равновесия. При нормальных условиях их разделение невозможно, поэтому фармакологические свойства соединений настоящего изобретения представляют собой сово-

купность эффектов таутомеров.

Пример таутомерных форм соединений по изобретению представляет собой:



Если не указано иначе, изображенные здесь структуры также подразумевают и все стереоизомеры, то есть R- и S-изомеры для каждого ассиметричного центра. Кроме того, отдельные стереохимические изомеры, равно как и энантимеры и диастереомерные смеси настоящих соединений, также являются предметом данного изобретения. Таким образом, данное изобретение охватывает каждый диастереомер или энантиомер, свободный в значительной степени от других изомеров (>90%, а предпочтительно >95% мольной чистоты), так же как и смесь таких изомеров.

Конкретный оптический изомер может быть получен разделением рацемической смеси в соответствии со стандартной процедурой, например путем получения диастереоизомерных солей путем обработки оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением смеси диастереомеров кристаллизацией с последующим выделением оптически активных оснований из этих солей. Примерами соответствующих кислот являются винная, диацетилвинная, дибензоилвинная, дитолуолвинная и камфорсульфоновая кислота. Другая методика разделения оптических изомеров заключается в использовании хиральной хроматографической колонки. Кроме того, другой метод разделения включает синтез ковалентных диастереомерных молекул путем реакции соединений изобретения с оптически чистой кислотой в активированной форме или оптически чистым изоцианатом. Полученные диастереомеры можно разделить обычными способами, например, хроматографией, дистилляцией, кристаллизацией или сублимацией, а затем гидролизовать для получения энантиомерно чистого соединения.

Оптически активные соединения данного изобретения могут быть получены с использованием оптически активных исходных материалов. Такие изомеры могут находиться в форме свободной кислоты, свободного основания, эфира или соли.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченые соединения по настоящему изобретению, в которых один или несколько атомов замещен атомами, имеющими такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые изотопно меченые соединения настоящего изобретения, например, те, которые включают радиоактивный изотоп, используют в исследованиях распределения лекарственного препарата и/или субстрата в тканях. В частности, с этой целью используют радиоактивные изотопы, такие как тритий, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , ввиду легкости их введения и доступности средств их обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может обеспечить определенные терапевтические эффекты, обусловленные метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением норм дозирования, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых случаях.

Изотопно меченые соединения по изобретению могут быть получены обычными способами, известными специалисту в данной области или способами, аналогичными описанным в прилагаемых примерах способов синтеза, при использовании соответствующих изотопно меченых реагентов вместо немеченого ранее применяемого реагента.

Таким образом настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для диагностики, в том числе распределения лекарственного средства по настоящему изобретению или определению мишеней, обладающих аффинностью по отношению к соединениям настоящего изобретения, в частности изотопно меченых соединений по настоящему изобретению.

Термин "дикий тип", используемый в описании заявки, означает штамм вируса ВИЧ, обладающий доминантным генотипом, присутствующий в нормальной популяции и устойчивый к действию ингибиторов обратной транскриптазы. Термин "обратная транскриптаза дикого типа", используемый в описании заявки, означает обратную транскриптазу, экспрессированную штаммом дикого типа, которая секвенирована и представлена в базе данных SwissProt под номером P03366.

Термин "пониженная чувствительность", используемый в описании заявки, означает приблизительно изменение чувствительности изолята конкретного вирусного штамма в 10 раз или более по сравнению

с чувствительностью, которая наблюдается у вируса дикого типа в аналогичных экспериментальных условиях.

Соединения по настоящему изобретению получают с использованием методов, показанных на приведенных схемах и описанных в разделе Осуществление изобретения. Исходные материалы и реагенты, которые используются при получении указанных соединений, являются коммерческими реактивами, поставляемыми фирмами, например, Acros Organics, Alfa Aesar, Lancaster, Merck и Sigma-Aldrich и другими, или их получают известными методами по методикам, описанным в литературе, такой, как Fieser и Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, т.т. 1-21, R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2 изд., Wiley-VCH, New York (1999), Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost и I. Fleming (Eds.), т.т. 1-9 Pergamon, Oxford (1991), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky и C.W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford, т.т. 1-9 (1984), Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky и C.W. Rees (Eds), Pergamon, Oxford, т.т. 1-11 (1986) и Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, т.т. 1-40 (1991), а также приводимыми в базах данных, подобных SciFinder и Reaxis, но не ограничивающихся ими. Следующие схемы реакций лишь иллюстрируют некоторые методы синтеза соединений по настоящему изобретению, а различные модификации этих схем реакций может разработать и предложить специалист в данной области со ссылкой на материалы настоящей заявки.

Исходные материалы и промежуточные соединения в указанных схемах реакций можно получить и при необходимости очистить соответствующими способами, включая, без ограничения перечисленным, фильтрование, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы можно охарактеризовать соответствующими методами, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иное, реакции, приведенные в описании заявки, предпочтительно проводили в атмосфере инертного газа при атмосферном давлении при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 150°C , более предпочтительно от приблизительно 0°C до приблизительно 125°C , и наиболее предпочтительно обычно при комнатной температуре, например, при приблизительно 20°C .

Некоторые соединения в указанных схемах представлены с включением обобщенных заместителей, однако для специалиста вполне очевидно, что природа групп R может варьировать в соответствии со структурой различных соединений по настоящему изобретению. Кроме того, условия реакций являются типичными, а альтернативные условия также являются общеизвестными. Подразумевается, что последовательность реакций в следующих примерах не ограничивает объем изобретения, указанный в пунктах формулы изобретения.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают сольваты, где растворитель может быть изотопно замещен, например, D_2O , d6-ацетон, d6-DMCO.

Термин "сolvat" относится к ассоциации или комплексу из одной или нескольких молекул растворителя и соединения по изобретению. Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, но ими не ограничиваются, воду, изопропанол, этанол, метанол, DMCO, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Термин "гидрат" относится к комплексу, где молекулами растворителя является вода.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме или, если требуется, в виде фармацевтически приемлемой соли или другого производного. Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые, в рамках проведенного медицинского заключения, пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.д., и отвечают разумному соотношению пользы и риска. Фармацевтически приемлемые соли аминов, карбоновых кислот, фосфонатов и другие типы соединений хорошо известны в медицине. Соли могут быть получены *in situ* в процессе выделения или очистки соединений изобретения, а также могут быть получены отдельно, путем взаимодействия свободной кислоты или свободного основания соединения изобретения с подходящим основанием или кислотой, соответственно. Примером фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей кислот могут служить соли аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области, например, с помощью ионного обмена. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валериат и подобные. Типичные соли щелочных и щелочноземельных металлов содержат натрий, литий, калий, кальций, магний и другие. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут содержать, если требуется, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием таких противоионов, как галогениды, гидроксиды, карбоксилаты, сульфаты, фосфаты, нитраты, низшие алкил сульфонаты и арил

сульфонаты.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде фармацевтически приемлемых эфиров. Термин "фармацевтически приемлемые эфиры" относится к производным соединений настоящего изобретения, в которых карбоксигруппа конвертирована в эфир. Низший алкил, низший гидроксильный алкил, низший-алкокси-низший-алкил, amino-низший-алкил, моно- или ди-низший-алкил-amino-низший-алкил, морфолино-низший-алкил, пирролидино-низший-алкил, пиперидино-низший-алкил, пиперазино-низший-алкил, низший-алкил-пиперазино-низший-алкил и арилкильные эфиры являются примерами подходящих эфиров. Конкретными эфирами являются метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и бензиловый эфиры. Термин "фармацевтически приемлемые эфиры" кроме того, охватывает соединения настоящего изобретения, в которых гидроксигруппы конвертированы в соответствующие эфиры с органическими или неорганическими кислотами, такими как азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, p-толуолсульфоновая кислота и аналогичные, которые нетоксичны для живых организмов.

Если один из исходных материалов или соединений настоящего изобретения содержат одну или более функциональных групп, которые не являются стабильными или являются реактивными в условиях реакции одной или нескольких реакционных стадий, соответствующие защитные группы (как описано, например, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) могут быть введены перед критической стадией, используя способы, хорошо известные в данной области. Такие защитные группы могут быть удалены на более поздней стадии синтеза с использованием стандартных способов, описанных в литературе. Примерами защитных групп являются трет-бутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметил карбамат (Fmoc), 2-триметилсиллилэтил карбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) и p-метоксибензилоксикарбонил (Moz).

Соединение настоящего изобретения может содержать несколько асимметричных центров и может присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Термин "асимметричный атом углерода" означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога асимметричный атом углерода может быть "R" или "S" конфигурации.

Другое воплощение настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям или лекарственным средствам, содержащим соединения по изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способы применения соединений по изобретению для получения таких композиций и лекарственных средств. В одном примере соединения настоящего изобретения могут быть приготовлены путем смешивания при комнатной температуре, соответствующем pH и при желаемой степени чистоты, с физиологически приемлемыми носителями, например, носителями, которые нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, в галеновую форму введения. pH композиции зависит в основном от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно может варьироваться от примерно 3 до примерно 8. В другом воплощении соединения настоящего изобретения являются стерильными. Соединение может храниться, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизованного препарата или в виде водного раствора.

Композиции изготавливаются, дозируются и вводятся в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, рассматриваемые в данном контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Соединения по изобретению можно вводить любыми подходящими путями, в том числе перорально, местно (в том числе трансбуккально и подъязычно), ректально, вагинально, трансдермально, парентерально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, интратекально и эпидурально и интраназально. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутривенное или подкожное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме для введения, например, таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластыри и т.п. Такие композиции могут содержать обычные для фармацевтических препаратов компоненты, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты.

Типичный препарат готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Компози-

ции могут также включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, смазывающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, кроющие агенты, глиданты, технологические добавки, красители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, разбавители и другие известные добавки для обеспечения элегантной презентации препарата (например, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (например, лекарственного средства).

Таким образом настоящее изобретение также относится к следующему:

- соединение настоящего изобретения для применения в качестве терапевтически активного вещества;
- соединение настоящего изобретения для применения в качестве ингибитора обратной транскриптазы;
- соединение настоящего изобретения для применения в качестве лекарственного средства, обладающего противовирусной активностью в отношении ВИЧ;
- фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель;
- применение соединения по настоящему изобретению для лечения или профилактики ВИЧ;
- фармацевтическая композиция, обладающая активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, включающая соединение по настоящему изобретению в терапевтически эффективном количестве, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку;
- применение соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ;
- соединение настоящего изобретения для лечения или профилактики ВИЧ; и
- способ лечения или профилактики ВИЧ, который включает введение эффективного количества соединения настоящего изобретения нуждающемуся в этом пациенту.

Модификация соединений по изобретению для придания им более высокой растворимости в воде или другом носителе достигается с использованием достаточно простых приемов (получение соли, этерификации и т.п.), которые хорошо известно специалисту в данной области. Кроме того, специалист может изменить способ введения и курс лечения конкретным соединением с целью регуляции фармакокинетики соединения по изобретению для достижения максимального лечебного действия на пациента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в описании заявки, означает количество, необходимое для снижения интенсивности симптомов заболевания у пациента. Уровень развития инфекции ВИЧ регистрируют, измеряя вирусную нагрузку (РНК) или уровень Т-клеток. Дозу изменяют в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Доза может изменяться в широком интервале в зависимости от множества факторов, таких, как тяжесть излечиваемого заболевания, возраст и относительное состояние здоровья субъекта, применение пациентом других лекарственных средств, способ и форма введения, опыт и квалификации лечащего врача. При пероральном введении пригодная суточная доза составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела при лечении одним лекарственным средством и/или при комбинированной терапии. Предпочтительная суточная доза составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от 1,0 до приблизительно 10 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения пациенту с массой тела 70 кг доза составляет от приблизительно 7 мг до приблизительно 0,7 г в сут. Суточную дозу можно вводить в виде однократной дозы или 1-5 отдельными дозами. Обычно лечение начинают с введения доз, не превышающих оптимальную дозу. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения оптимального действия на конкретного пациента. Специалист по указанным заболеваниям без особого экспериментирования, на основании своего опыта и описания настоящего изобретения, может определить терапевтически эффективное количество соединений по настоящему изобретению, необходимое для данного заболевания у конкретного пациента.

Активное соединение по изобретению или его соль можно вводить в комбинации с другим противовирусным агентом, таким, как нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы или ингибитор протеазы ВИЧ. При введении активного соединения или его производного или соли в комбинации с другим противовирусным агентом активность комбинации может превышать активность исходного соединения. При комбинированной терапии такое введение можно проводить одновременно или последовательно с введением производных нуклеозидов. Следовательно, термин "одновременное введение", используемый в описании заявки, включает введение агентов одновременно или в разное время. Два или более агентов можно вводить одновременно в составе одной лекарственной формы, содержащей два или более активных ингредиентов или практически одновременно вводить две или более лекарственных формы, содержащих каждая один активный агент.

Подразумевается, что ссылки на лечение включают профилактику, а также лечение наблюдающихся состояний. Кроме того, термин лечение инфекции ВИЧ, используемый в описании заявки, включает также лечение или профилактику заболевания или состояния, ассоциированного или опосредованного инфекцией ВИЧ, или его клинических симптомов.

Фармацевтические препараты предпочтительно представляют собой стандартные лекарственные

формы. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие, как упакованные таблетки, капсулы, и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная доза может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или лепешку, или может представлять собой упаковку, содержащую определенное количество любой из указанных форм.

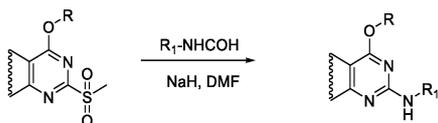
Осуществление изобретения.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими его объем. Указанные ниже примеры и препараты приводятся с целью пояснить сущность изобретения и содействовать его практическому применению.

Примеры

Общая методика замещения сульфогруппы на активированный амин

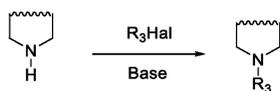
Реакция XIX



К раствору формамида (3.9 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл.) добавляют при 0°C NaH (7 ммоль, 1.8 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. 20 мин. Затем снова охлаждают смесь до 0°C и добавляют к ней сульфон (3.9 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч, затем упаривают органический растворитель, к остатку добавляют воду (pH 9). Сформировавшийся осадок фильтруют и промывают водой. Осадок растворяют в хлористом метиле и осуществляют очистку с использованием хроматографии используя в качестве элюента Hex:EA (1:1).

Общая методика алкилирования производных замещенных тетрагидропиримидинов

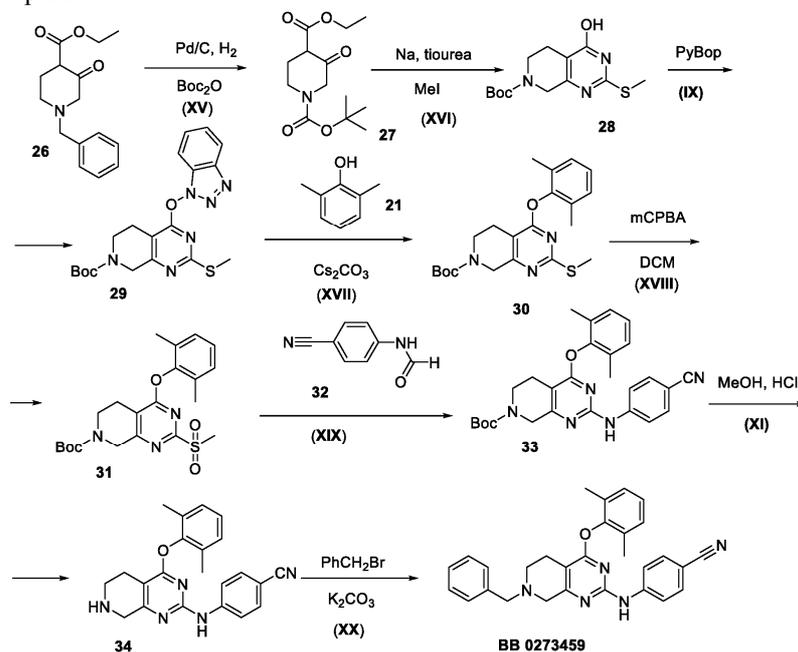
Реакция XX



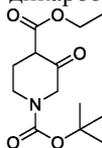
В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную эффективным обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают пиримидин в виде свободного основания (1 ммоль, 1 экв.) и алкилбромид (1.1 ммоль). Смесь кипятят до тех пор, пока вся масса не затвердеет. Образуется гидробромид целевого продукта. По окончании реакции охлаждают колбу и приливают порциями (при охлаждении во избежание сильного разогревания) раствор 1 г едкого натра в 20 мл воды. Выделившийся продукт отделяют в делительной воронке, добавляют хлористый, промывают органическую фазу водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают с использованием хроматографии, используя в качестве элюента Hex:EA (1:3).

Пример 1.

Синтез 4-((7-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила



1-(трет-Бутил) 4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилат (27)



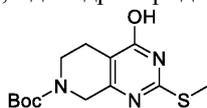
Гидрохлорид 26 (59.6 г, 0.2 моль, 1 экв.) растворяют в этаноле (400 мл) и добавляют триэтиламин (27.8 мл, 0.2 моль, 1 экв.), перемешивают в течение 5 мин. Затем к реакционной массе добавляют 5% Pd/C (5 г). Реакционную смесь дегазируют и проводят реакцию дебензилирования в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней, затем добавляют Woc_2O (43.6 г, 0.2 моль, 1 экв.). Реакцию перемешивают в течение 3 часов, затем пропускают через слой селита, добавляют холодной воды (250 мл) и хлористого метилена (500 мл). Органический слой отделяют, промывают дважды водой (2×150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, осушитель отфильтровывают, а органический растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток очищают при помощи колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента Нех:ЕА (3:1).

Rf = 0.6.

Масса = 20 г.

Выход = 52%.

трет-Бутил 4-гидрокси-2-(метилтио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (28)

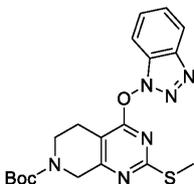


К раствору этилата натрия, полученного растворением Na (1.95 г, 81 ммоль, 3.0 экв.) в абсолютном этаноле (100 мл) добавили тиомочевину (3.22 г, 42 ммоль, 1.5 экв.) и кетозфир (27) (7.67 г, 28.2 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь кипятили в течение 8 ч, затем охладили смесь до комнатной температуры и добавили к ней по каплям из делительной воронки при перемешивании MeI (1.76 мл, 28.2 ммоль, 1 экв.). После окончания прибавления алкилирующего реагента смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь упарили, остаток растворили в воде. При подкислении водного раствора лимонной кислотой до pH 3-4 выпал осадок, который отфильтровали, промыли последовательно водой, гексаном, этилацетатом, эфиром.

Масса = 7.8 г.

Выход = 85%.

трет-Бутил 4-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-2-(метилтио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (29)

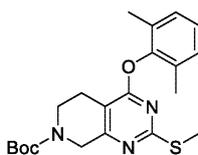


Пиримидин 28 (5.68 г, 19.1 ммоль, 1 экв.) растворяют в 80 мл ДМФА, затем добавляют триэтиламин (TEA) (2.66 мл, 19.1 ммоль, 1 экв.) и через 5 мин добавляют бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафлуорофосфат (PyVor) (9.9 г, 19.1 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч, затем выливают в этилацетат и органическую фазу промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой упаривают и производят очистку методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента Нех:ЕА (3:1).

Масса = 4.6 г.

Выход = 68%.

трет-Бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-(метилтио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (30)

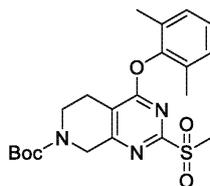


Пиримидин 29 (4.1 г, 8.5 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДМФА (50 мл), затем добавляют фенол 21 (1.24 г, 8.5 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (2.76 г, 8.5 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч, затем выливают в этилацетат и промывают водой. Органический слой упаривают и производят очистку методом колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента Нех:ЕА (3:1).

Масса = 3.2 г.

Выход = 85%. LCMS (M+H) = 402.

трет-Бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-(метилсульфонил)-5,8-дигидро-пиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (31)



К раствору пиримидина 30 (3.0 г, 7 ммоль, 1 экв.) в хлористом метиле (50 мл.) при 0°C добавляют м-хлорпербензойную кислоту (mCPBA) (3.8 г, 21.1 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Затем добавляют к смеси для остановки реакции насыщенный водный раствор NaHCO₃.

Образовавшийся продукт экстрагируют хлористым метилом. Органическую фазу упаривают на роторном испарителе и осуществляют очистку с использованием колоночной хроматографии с использованием в качестве элюента Нех:ЕА (1:1).

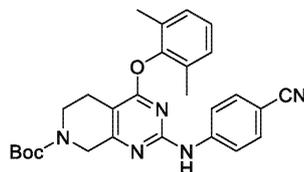
Масса = 2.2 г.

Выход = 54%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.46 (с, 9H), 2.11 (с, 6H), 2.98 (т, J=5.4 Hz, 2H), 3.12 (с, 3H), 3.76 (т, J=5.5 Hz, 2H), 4.72 (уш.с., 2H), 7.72-7.78 (м, 3H).

LCMS (M+H) = 434.

трет-Бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(2,6-диметилфенокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (32)



К раствору формамида 32 (0.51 г, 3.9 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл.) добавляют при 0°C NaN (0.28 г, 7 ммоль, 1.8 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. 20 мин. Затем снова охлаждают смесь до 0°C и добавляют к ней сульфон 31 (1.8 г, 3.9 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч, затем упаривают органический растворитель, к остатку добавляют воду (pH 9). Сформированный осадок фильтруют и промывают водой. Осадок растворяют в хлористом метиле и осуществляют очистку с использованием хроматографии используя в качестве элюента Нех:ЕА (1:1).

Масса = 520 мг.

Выход = 42%.

4-(((4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрил гидрохлорид (33)

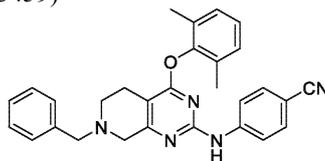


Пиримидин 32 (500 мг) растворяют в метаноле насыщенным хлороводородом, перемешивают в течение часа, органический растворитель упаривают, образовавшийся осадок перекристаллизуют из этанола.

Масса = 500 мг.

Выход = 96%.

4-(((7-Бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензонитрил (ВВ 0273459)



В круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную эффективным обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают пиримидин 20 в виде свободного основания (500 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и бензилбромид (205.5 мг, 1.1 ммоль). Смесь кипятят до тех пор, пока вся масса не затвердеет. Образуется гидробромид целевого N-бензил пиримидина. По окончании реакции охлаждают колбу и приливают порциями (при охлаждении во избежание сильного разогревания) раствор 1 г едкого натра в 20 мл воды. Выделившийся продукт отделяют в делительной воронке, добавляют хлористый, промывают органиче-

скую фазу водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают с использованием хроматографии, используя в качестве элюента Hex:EA (1:3).

Масса = 300 мг.

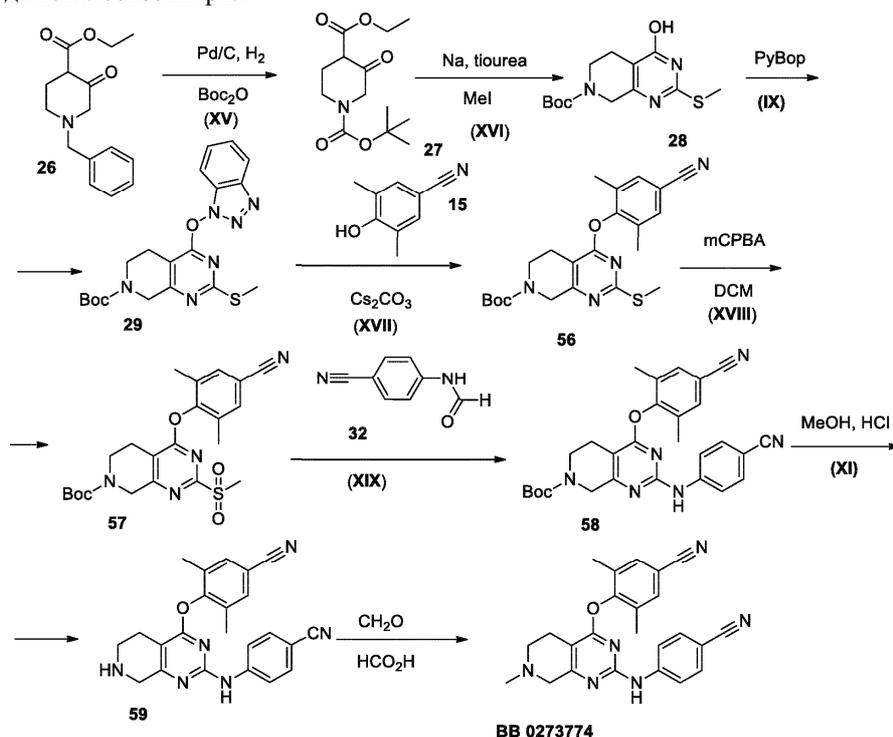
Выход = 58%.

BB 0273459

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.95-2.13 (м, 6H), 2.78 (уш.с., 2H), 3.43 (уш.с., 2H), 3.47-3.57 (м, 2H), 3.64-3.79 (м, 2H), 7.19-7.46 (м, 12H). LCMS m/z (M+H): 462.

Пример 2.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил



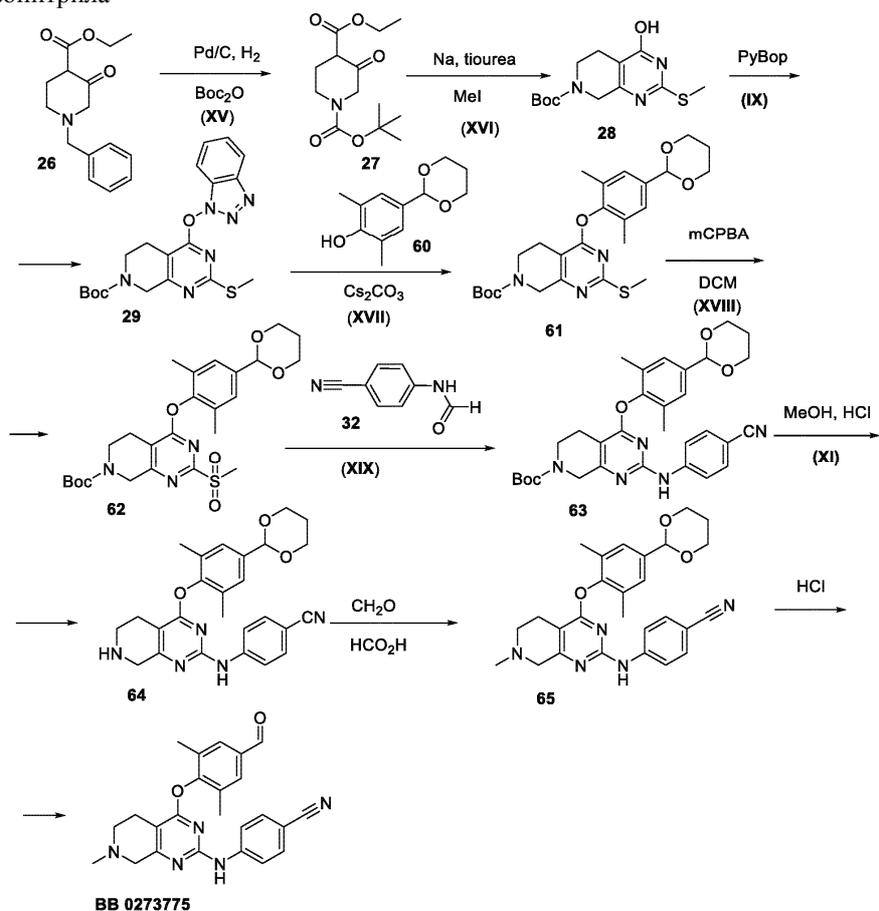
BB 0273774

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.26 (с, 3H), 2.18 (с, 6H), 2.20-2.22 (м, 2H), 3.12-3.15 (м, 2H), 7.22 (д, J=8.2 Гц, 2H), 7.35 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.55 (с, 2H).

Массовый выход - 4,5 мг (8%).

LCMS m/z (M+H):411.

Пример 3.
 Синтез 4-((4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила



BB 0273775

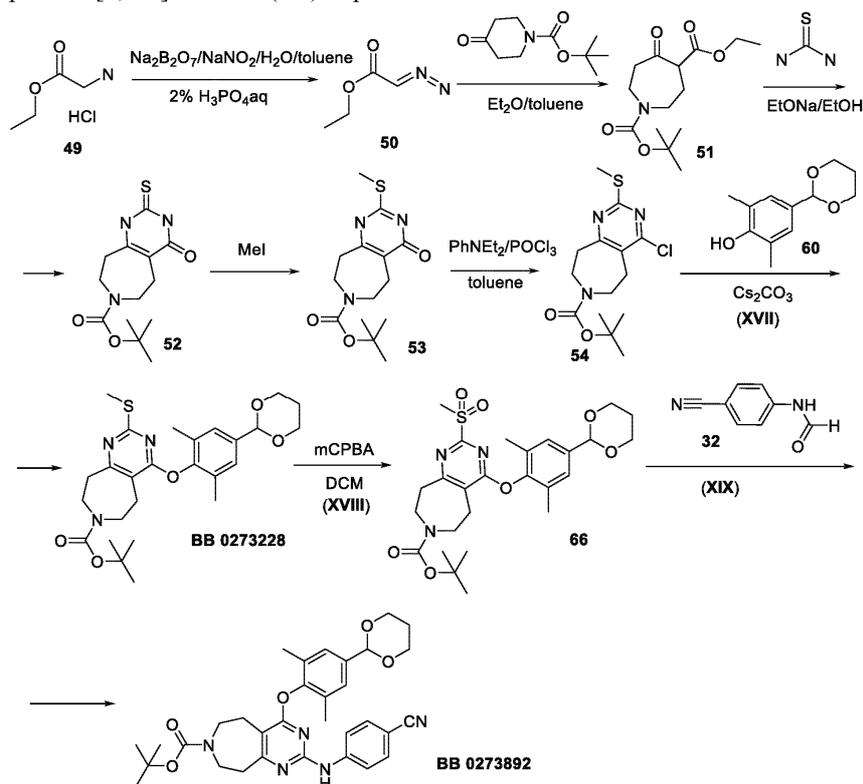
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.26 (с, 3H), 2.18-2.20 (м, 2H), 2.23 (с, 6H), 3.14-3.18 (м, 2H), 3.74-3.78 (м, 2H), 7.20 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.28 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.76 (с, 2H), 10.07 (с, 1H).

Массовый выход - 8,2 мг (12%).

LCMS m/z (M+H):413.

Пример 4.

Синтез трет-бутил 4-(4-(1,3-диоксалан-2-ил)-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата



BB 0273892

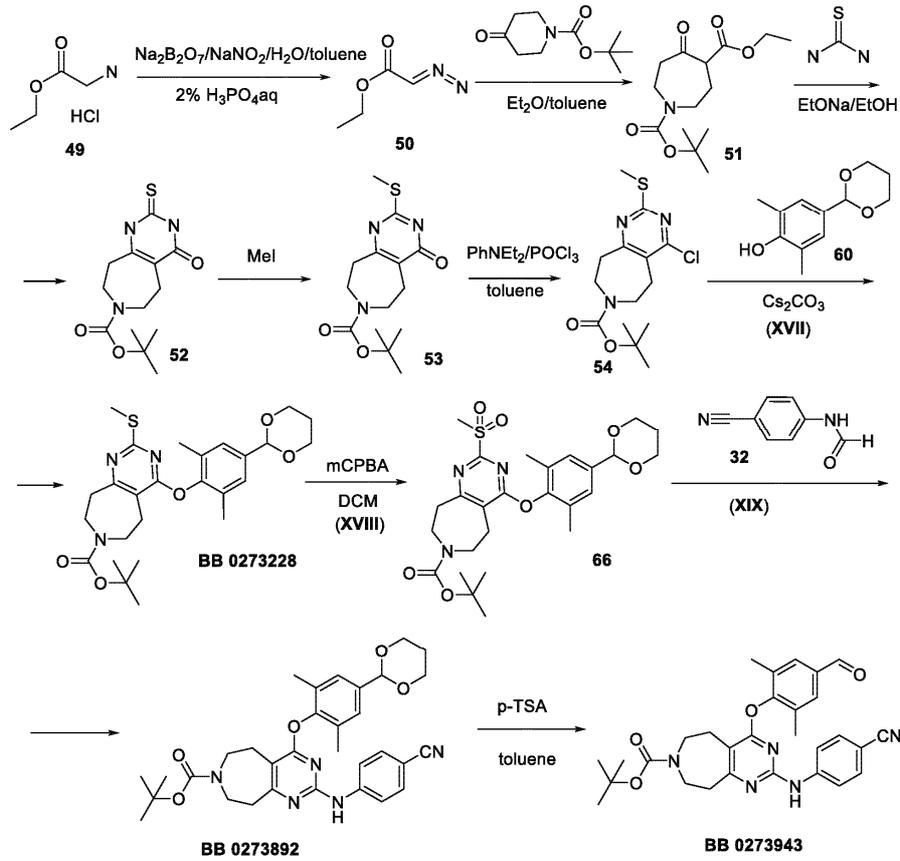
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.51 (с, 10H), 2.09 (с, 6H), 2.20-2.42 (м, 1H), 2.94-3.18 (м, 4H), 3.66 (уш.с., 4H), 4.06 (т, $J=12.3$ Гц, 2H), 4.36 (дд., $J=10.97$ Гц, 4.86 Гц, 2H), 5.55 (с, 1H), 7.08 (с, 1H), 7.16 (д, $J=8.56$ Гц, 2H), 7.30 (с, 2H), 7.41 (д, $J=8.74$ Гц, 2H).

Массовый выход - 0.0043 г (12%).

LCMS m/z (M+H): 572.

Пример 5.

Синтез трет-бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-формил-2,6-диметилфениокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата



BB 0273943

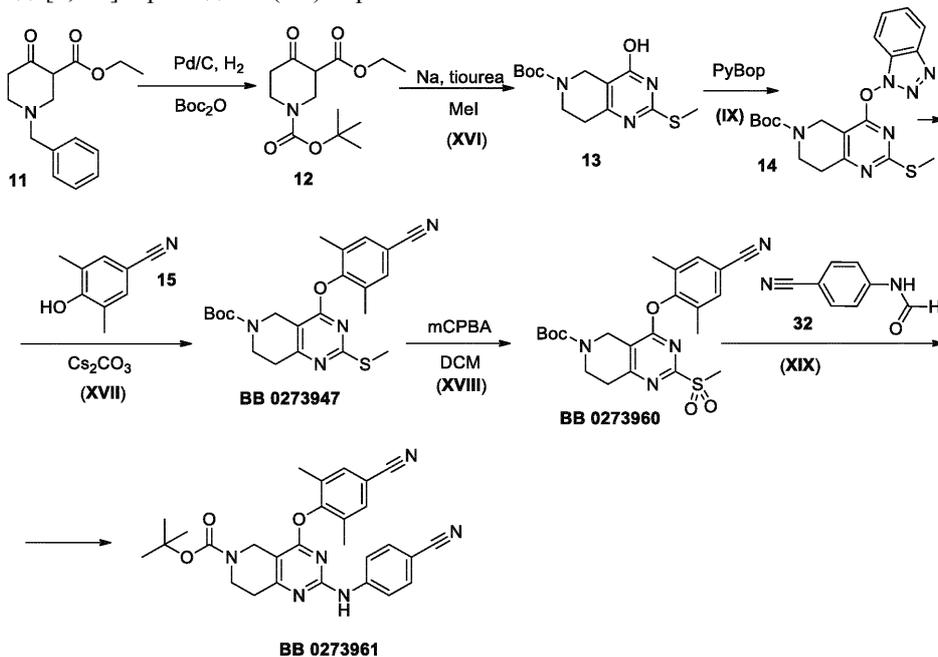
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.51 (с, 9H), 2.19 (с, 6H), 3.09 (уш.с., 4H), 3.68 (уш.с., 4H), 7.12 (уш.с., 1H), 7.30 (с, 4H), 7.70 (с, 2H), 10.02 (с, 1H).

Массовый выход - 0.056 г.

(12%). LCMS m/z (M+H): 514.

Пример 6.

Синтез трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфениокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-карбоксилата



BB 0273961

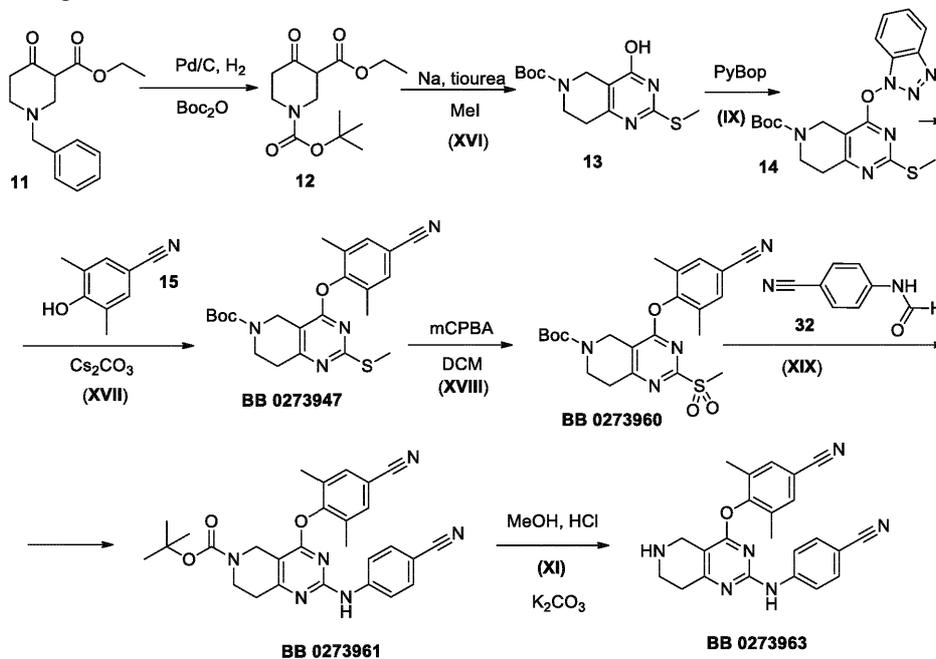
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.53 (с, 9H), 2.16 (с, 6H), 2.82-2.89 (м, 2H), 3.81 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.62 (уш.с., 2H), 7.39 (д, $J=8.8$ Гц, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 2.87 г.

(46%). LCMS m/z (M+H): 497.

Пример 7.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0273963

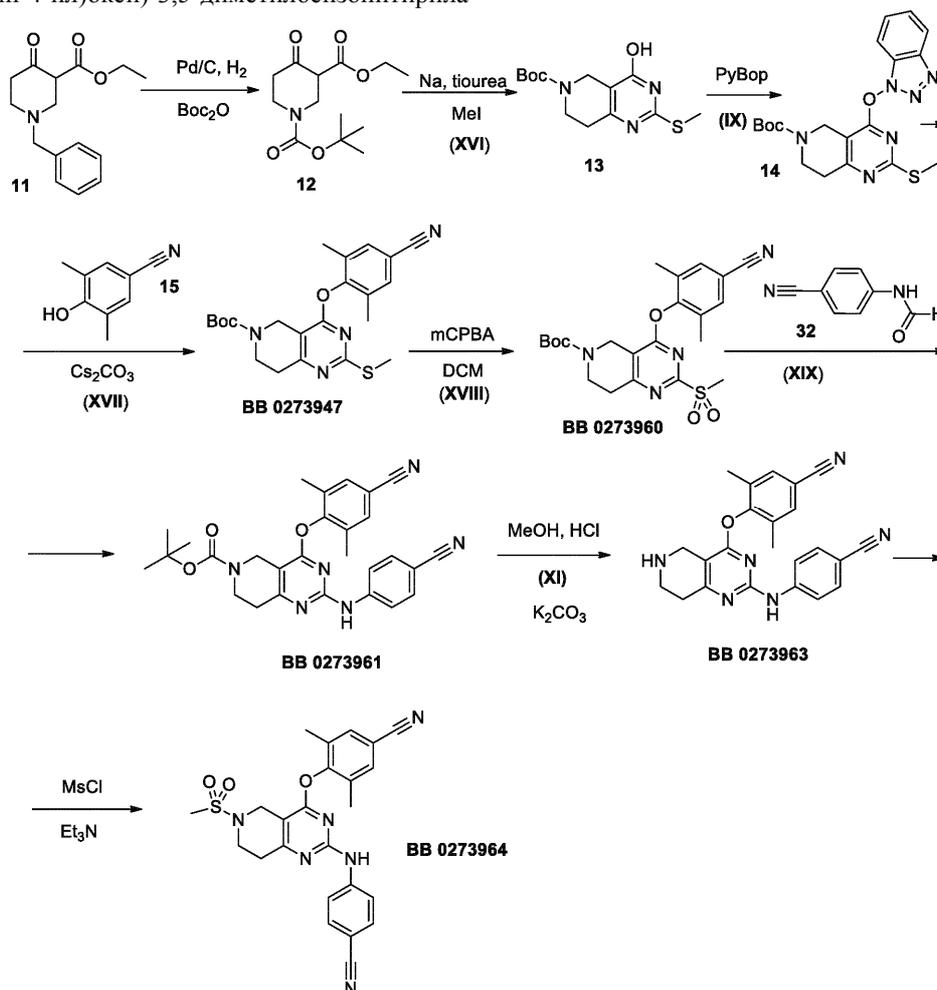
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.11 (с, 6H), 3.02 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.50 (д, $J=5.2$ Гц, 2H), 4.31 (уш.с., 2H), 7.47 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H).

Массовый выход - 2.08 г.

(96%). LCMS m/z (M+H): 397.

Пример 8.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0273964

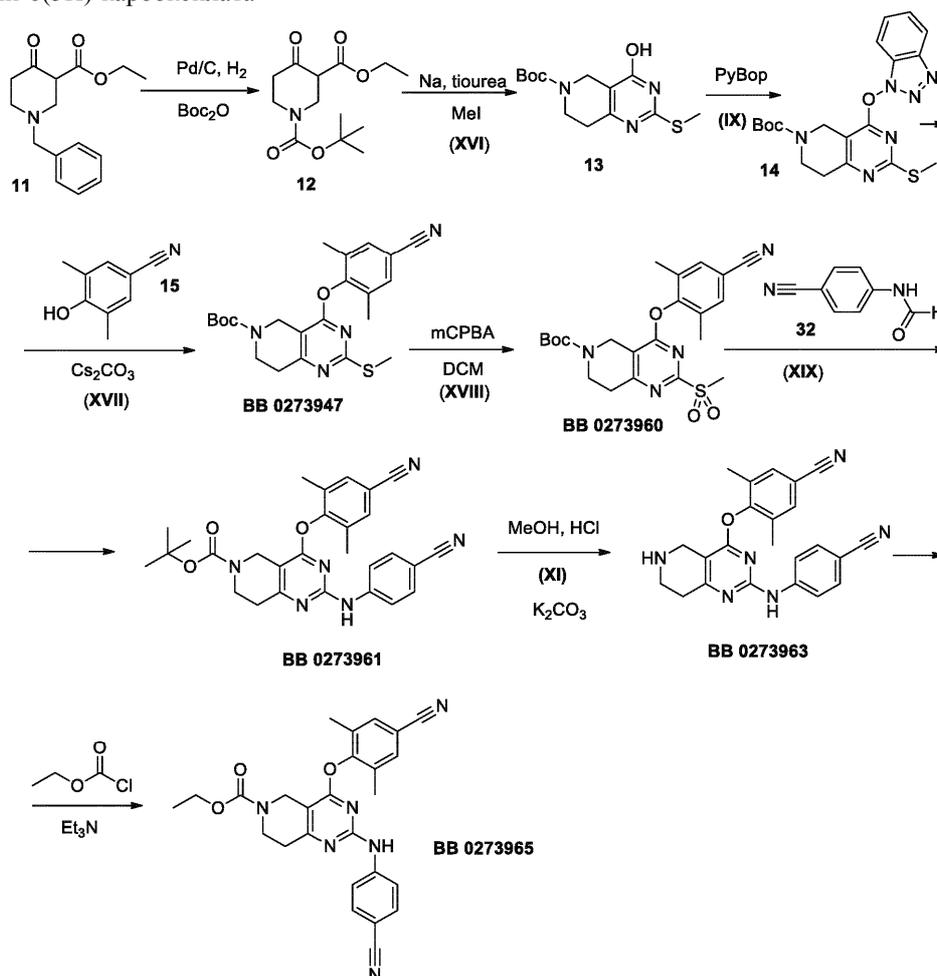
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.16 (с, 6H), 2.98 (с, 3H), 3.04 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.67-3.72 (м, 2H), 4.50 (с, 2H), 7.34-7.40 (м, 2H), 7.41-7.45 (м, 2H), 7.49 (с, 2H).

Массовый выход - 0.072 г (84%).

LCMS m/z (M+H): 475.

Пример 9.

Синтез этил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата



BB 0273965

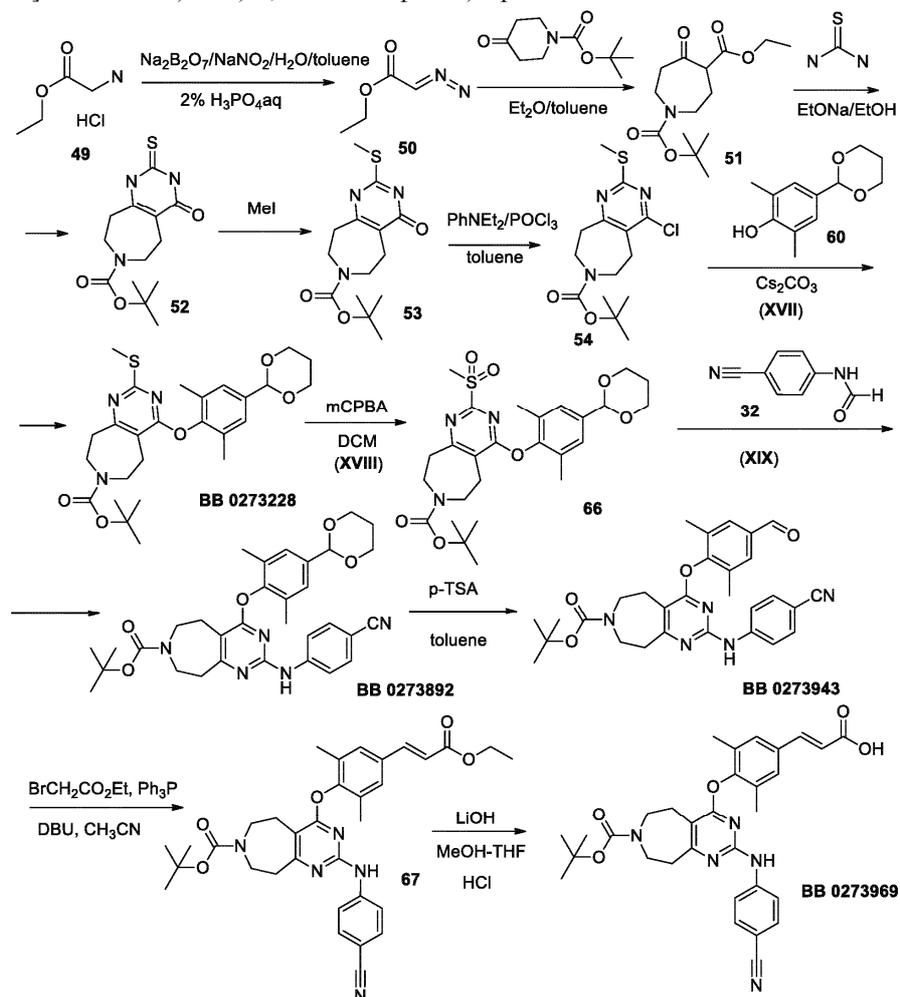
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.33 (т, $J=7.1$ Гц, 3H), 2.17 (с, 6H), 2.89 (т, $J=5.5$ Гц, 2H), 3.86 (т, $J=5.7$ Гц, 2H), 4.24 (кв., $J=7.1$ Гц, 2H), 4.67 (с, 2H), 7.39 (д, $J=8.9$ Гц, 4H), 7.49 (с, 2H).

Массовый выход - 0.056 г (56%).

LCMS m/z (M+H): 468.

Пример 10.

Синтез (E)-3-(4-((7-(трет-бутоксикарбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилфенил)акриловой кислоты

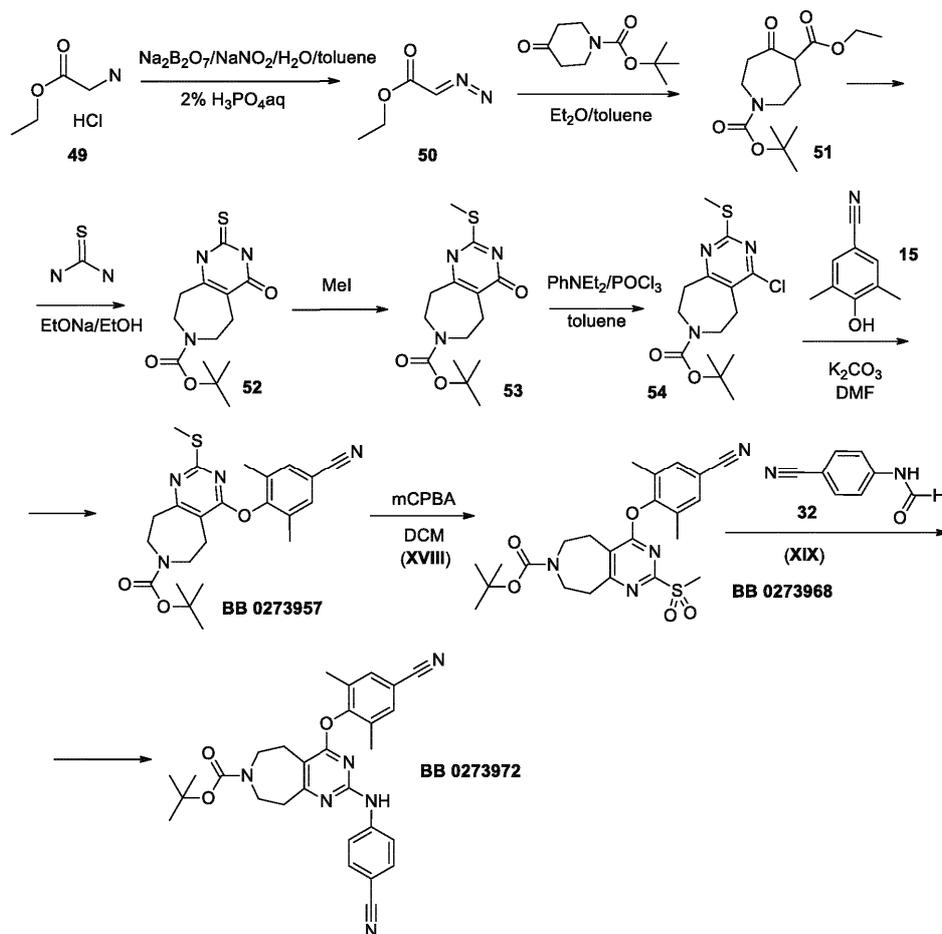


BB 0273969

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.40 (уш.с., 9H), 2.07 (с, 6H), 3.02 (уш.с., 4H), 3.59 (уш.с., 4H), 6.56 (д, $J=16.0$ Гц, 1H), 7.27-7.39 (м, 2H), 7.40-7.52 (м, 2H), 7.53-7.67 (м, 2H), 9.95-10.09 (м, 1H).

Пример 11.

Синтез трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата

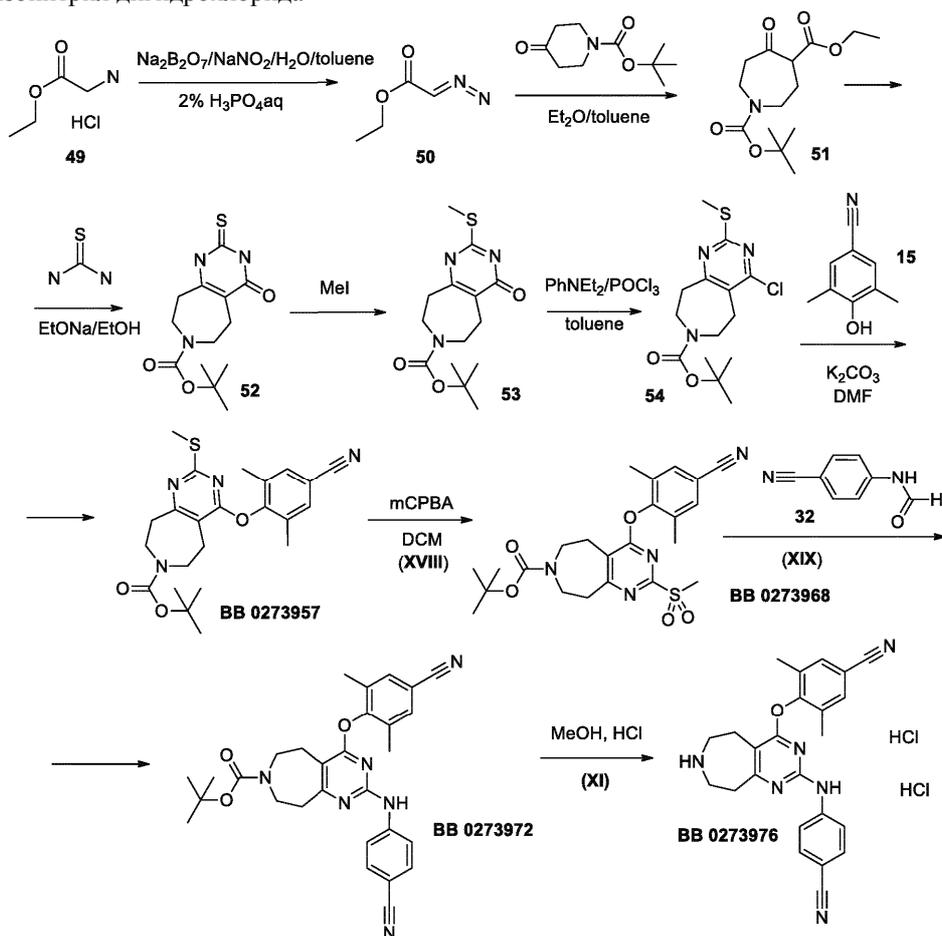


BB 0273972

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.51 (с, 9H), 2.14 (с, 6H), 3.06-3.10 (м, 4H), 3.65-3.68 (м, 4H), 7.07 (уш.с., 1H), 7.29-7.35 (м, 2H), 7.36-7.42 (м, 2H), 7.48 (с, 2H). Массовый выход - 0.462 г (24%). LCMS m/z (M+H):511.

Пример 12.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил дигидрохлорида



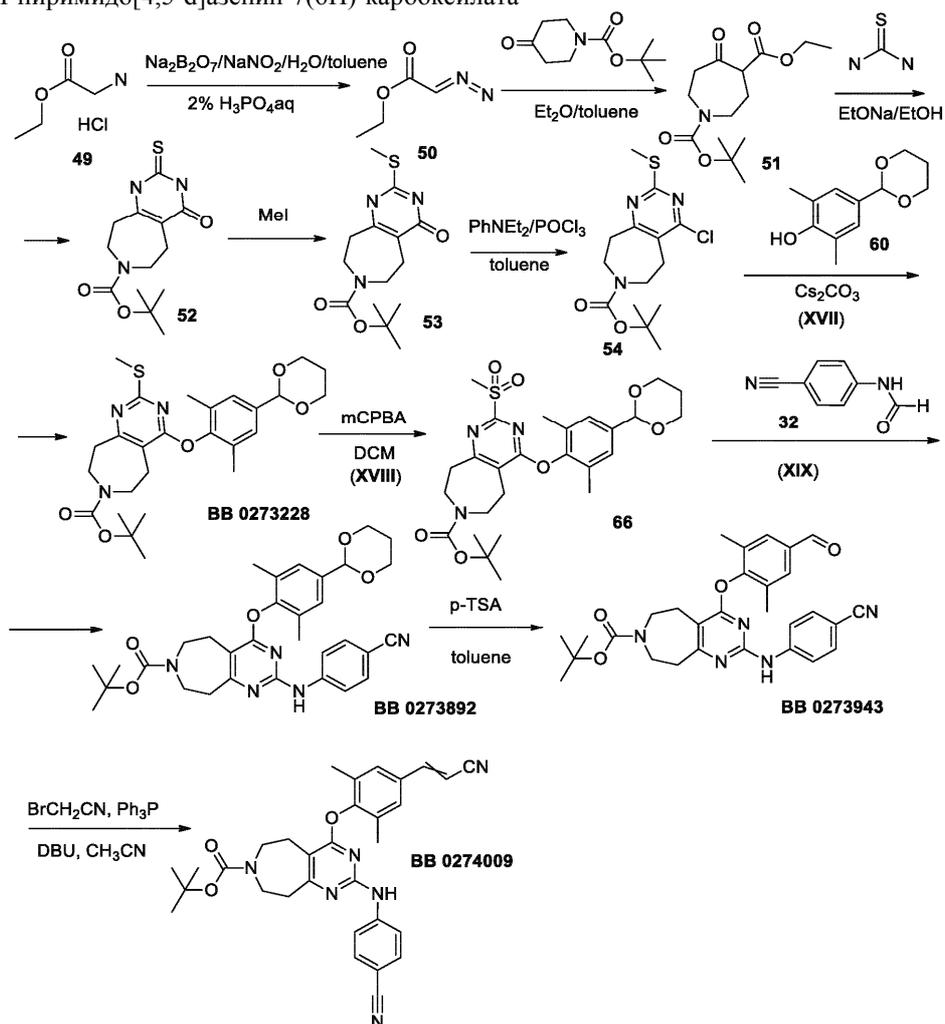
BB 0273976

 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.11 (с, 6H), 3.14-3.45 (м, 8H), 7.43 (с, 4H), 7.78 (с, 2H), 9.79 (уш.с., 2H), 10.12 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.237 г (92%).

LCMS m/z (M+H):411.

Синтез трет-бутил 2-((4-циановинил)амино)-4-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата



BB 0274009

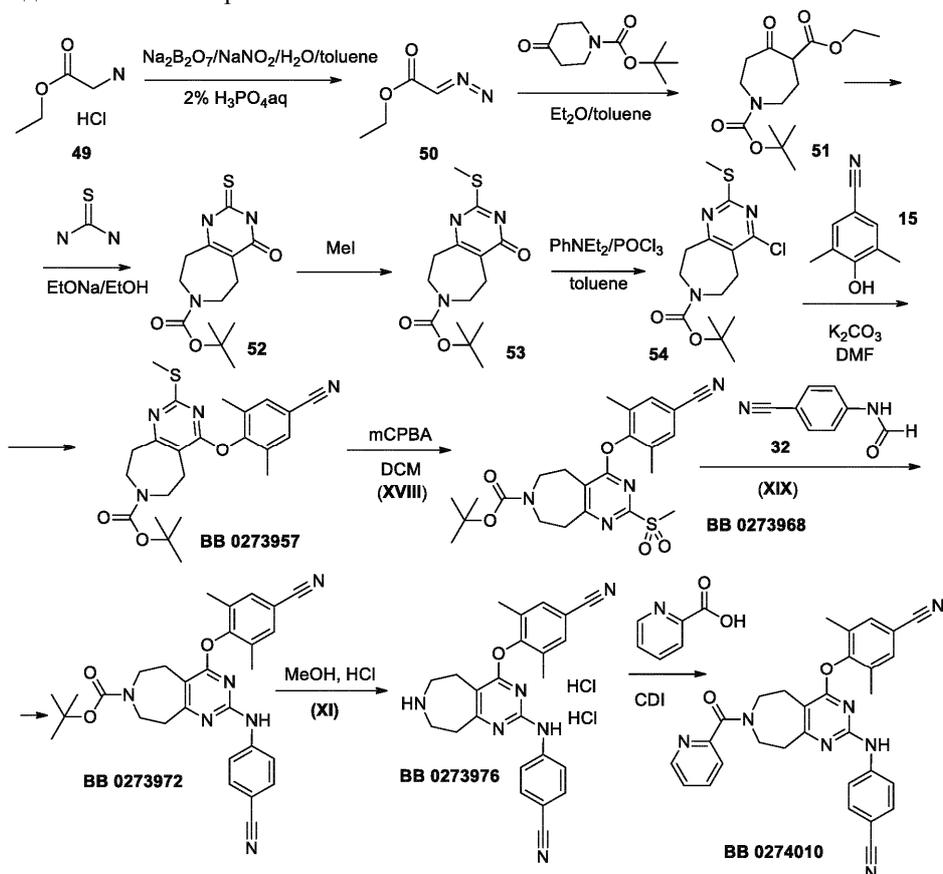
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.51 (с, 9H), 2.10-2.17 (м, 6H), 3.08 (уш.с., 4H), 3.67 (уш.с., 4H), 5.90-5.46 (м, 1H), 7.63-7.04 (м, 8H).

Массовый выход - 0.06 г (8%).

LCMS m/z (M+H): 537.

Пример 13.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-пиколиноил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274010

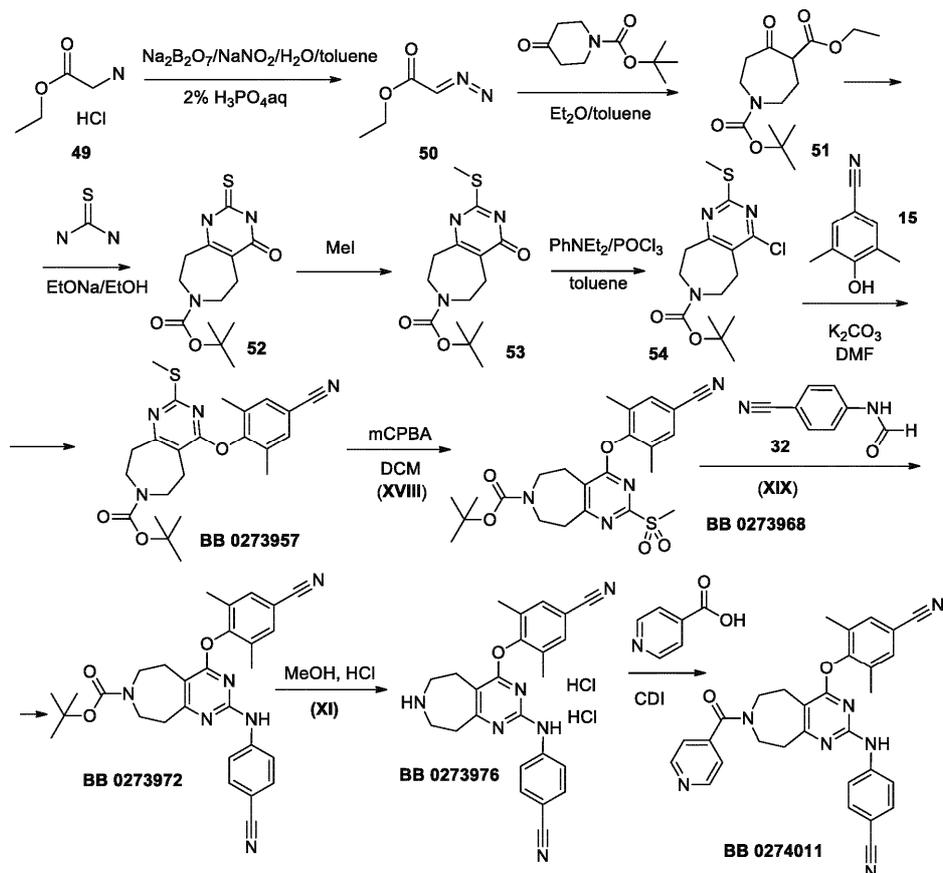
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.01-2.08 (м, 3H), 2.12 (с, 3H), 3.08 (д, $J=2.4$ Гц, 2H), 3.17 (д, $J=3.7$ Гц, 2H), 3.63 (уш.с., 2H), 3.83-3.97 (м, 2H), 7.42 (д, $J=7.8$ Гц, 4H), 7.50 (т, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.78 (д, $J=13.8$ Гц, 2H), 7.90-8.00 (м, 1H), 8.62 (д, $J=4.3$ Гц, 1H), 10.09 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.072 г (29%).

LCMS m/z (M+H): 516.

Пример 14.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-изоникотиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274011

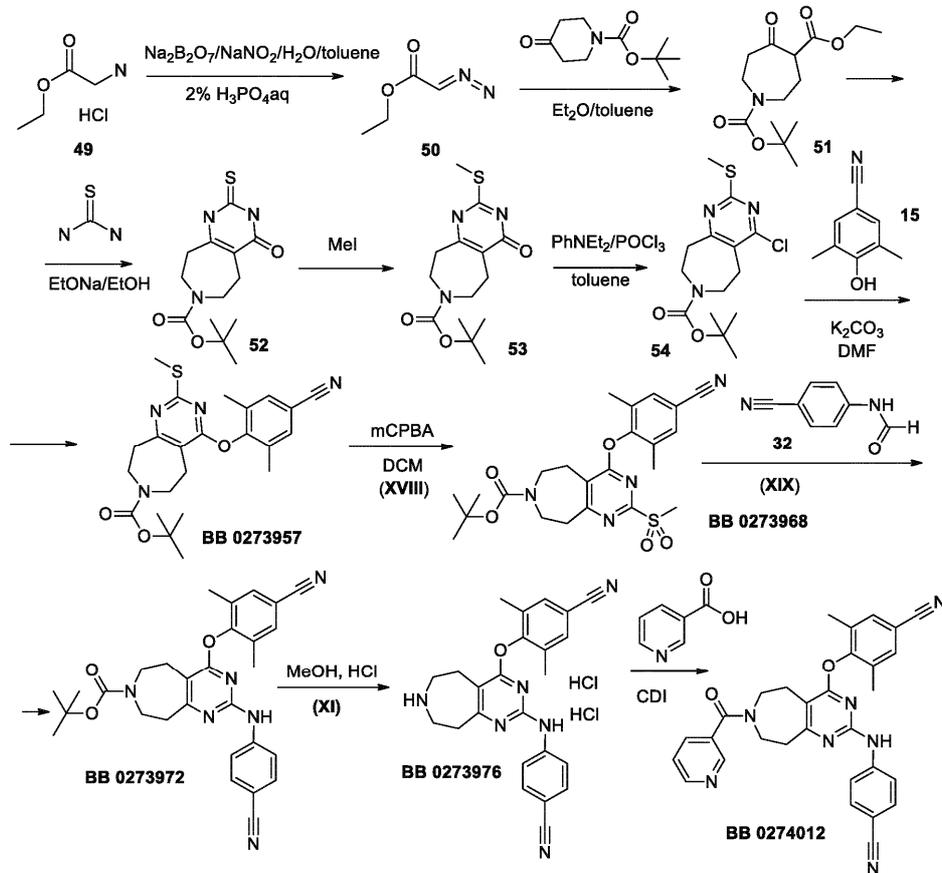
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.05 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 3.05 (уш.с., 2H), 3.12-3.24 (м, 2H), 3.51 (уш.с., 2H), 3.82-3.96 (м, 2H), 7.32-7.51 (м, 6H), 7.78 (д, $J=14.6$ Гц, 2H), 8.69 (д, $J=4.8$ Гц, 2H), 10.10 (д, $J=4.0$ Гц, 1H).

Массовый выход - 0.067 г (32%).

LCMS m/z (M+H): 516.

Пример 15.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-никотиноил-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274012

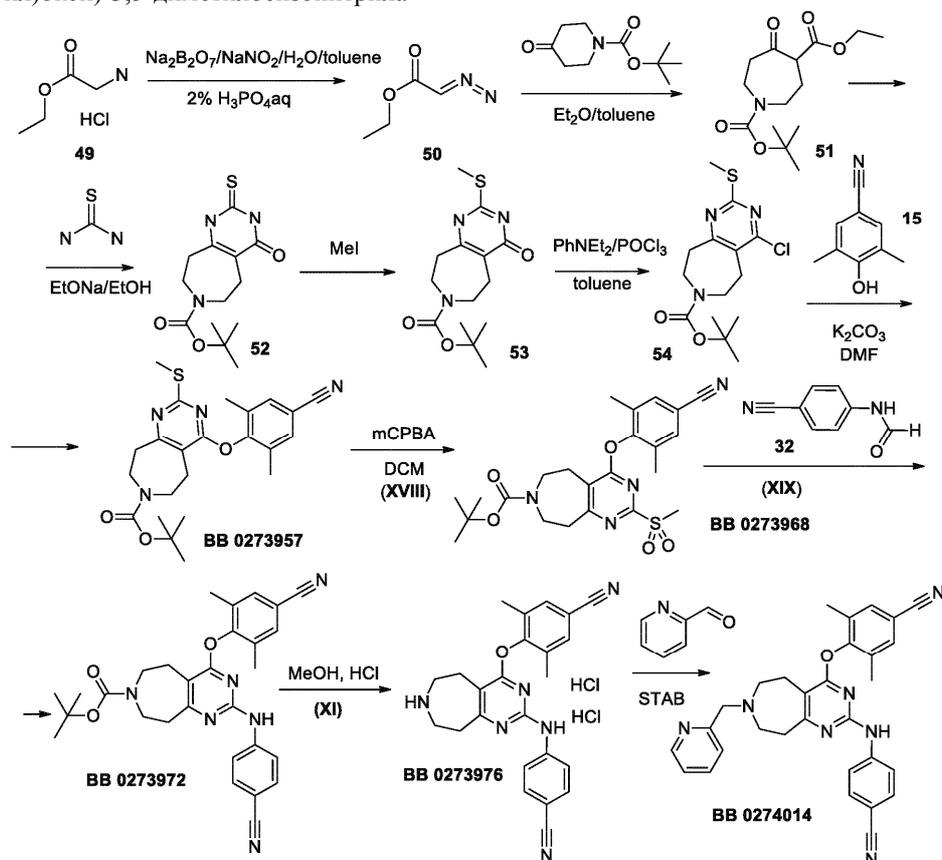
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.04 (с, 3H), 2.12 (уш, 3H), 3.06 (уш.с., 2H), 3.19 (уш.с., 2H), 3.58 (уш.с., 2H), 3.90 (уш.с., 2H), 7.41 (д, $J=11.6$ Гц, 4H), 7.50 (дд, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J=14.4$ Гц, 2H), 7.87 (д, $J=6.7$ Гц, 1H), 8.60-8.71 (м, 2H), 10.10 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.055 г (30%).

LCMS m/z (M+H): 516.

Пример 16.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-2-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274014

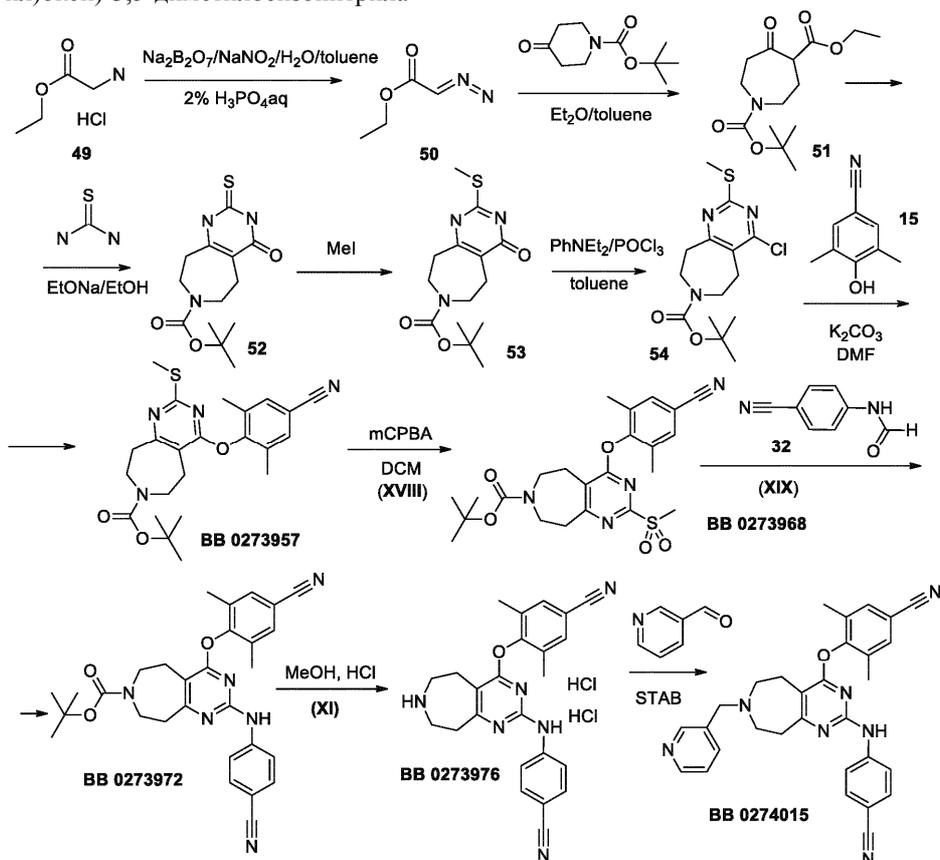
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.08 (с, 6H), 2.72 (д, $J=7.5$ Гц, 4H), 3.01 (д, $J=8.5$ Гц, 4H), 3.80 (с, 2H), 7.27 (дд, $J=6.7, 5.2$ Гц, 1H), 7.40 (с, 4H), 7.54 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.72-7.84 (м, 3H), 8.50 (д, $J=4.2$ Гц, 1H), 10.04 (с, 1H).

Массовый выход - 0.106 г (78%).

LCMS m/z (M+H): 502.

Пример 17.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-3-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274015

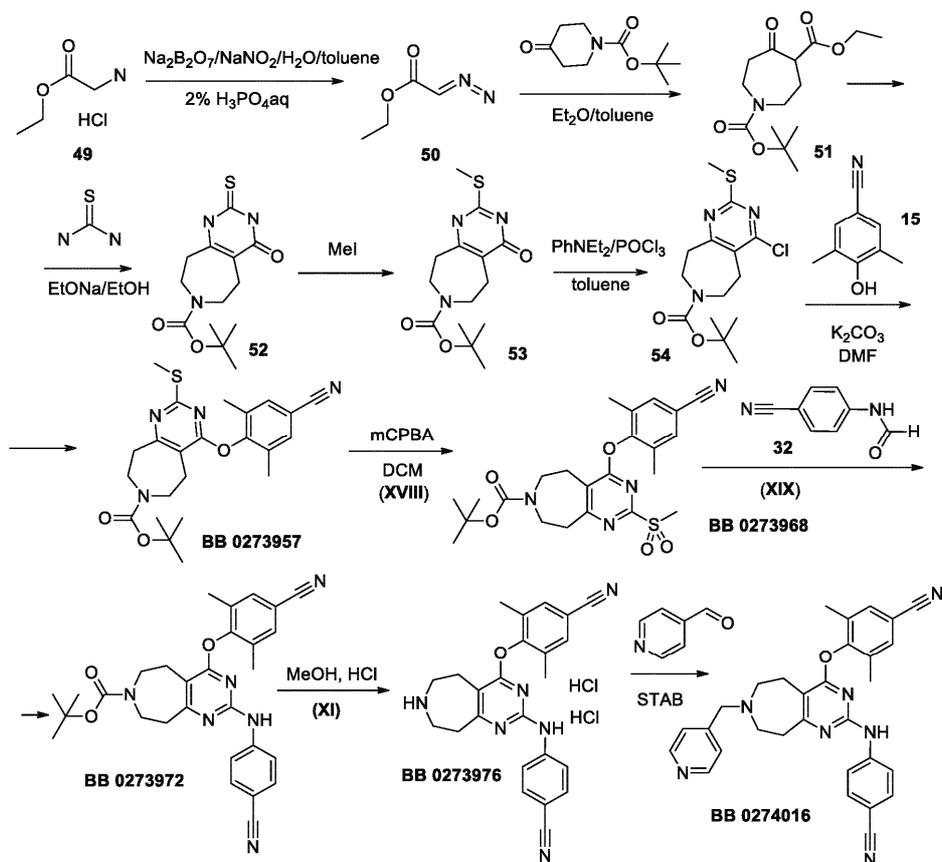
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.08 (с, 6H), 2.67 (д, $J=6.3$ Гц, 4H), 3.00 (дд, $J=6.3, 2.6$ Гц, 4H), 3.71 (с, 2H), 7.33-7.46 (м, 5H), 7.71-7.82 (м, 3H), 8.48 (дд, $J=4.7, 1.5$ Гц, 1H), 8.56 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 10.04 (с, 1H).

Массовый выход - 0.090 г (64%).

LCMS m/z (M+H): 502.

Пример 18.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-4-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



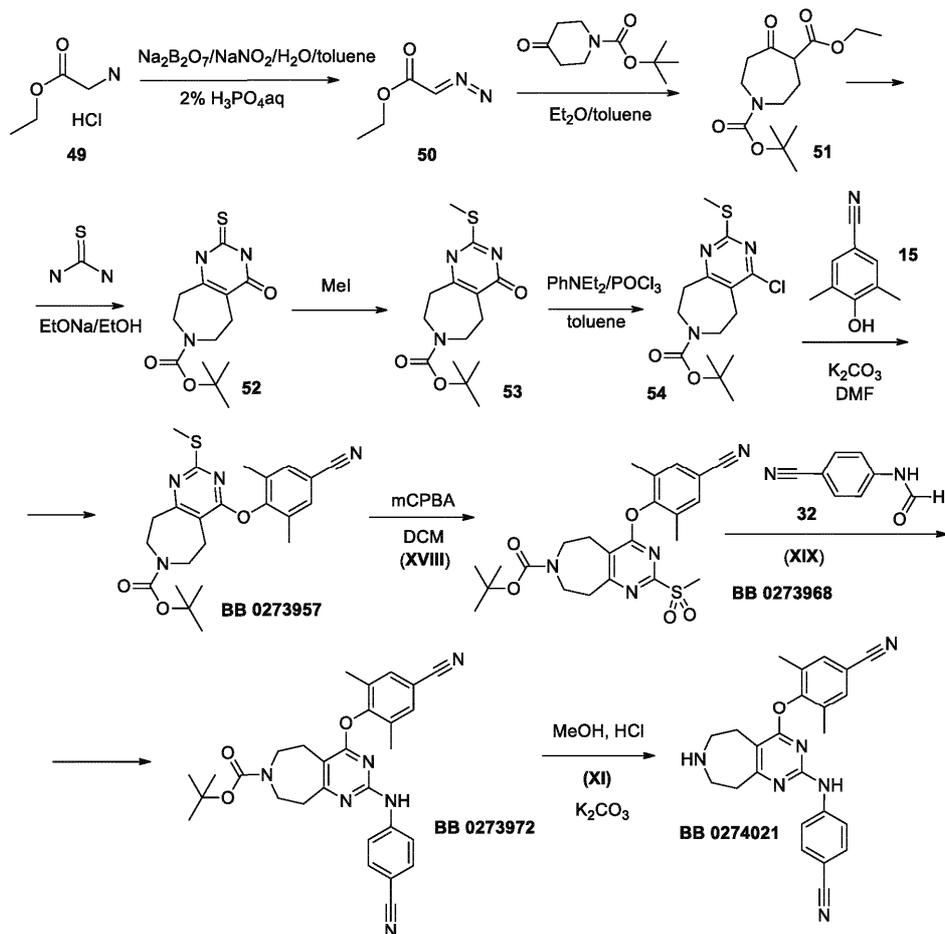
BB 0274016

 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.09 (с, 6H), 2.68 (д, $J=5.8$ Гц, 4H), 3.02 (д, $J=6.2$ Гц, 4H), 3.72 (с, 2H), 7.33-7.46 (м, 6H), 7.78 (с, 2H), 8.54 (д, $J=5.6$, 2H), 10.04 (с, 1H).

Массовый выход - 0.095 г (66%).

LCMS m/z (M+H): 502.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274021

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (уш.с., 6H), 2.73-3.08 (м, 8H), 7.41 (уш.с., 4H), 7.77 (уш.с., 2H), 9.99 (уш.с., 1H),

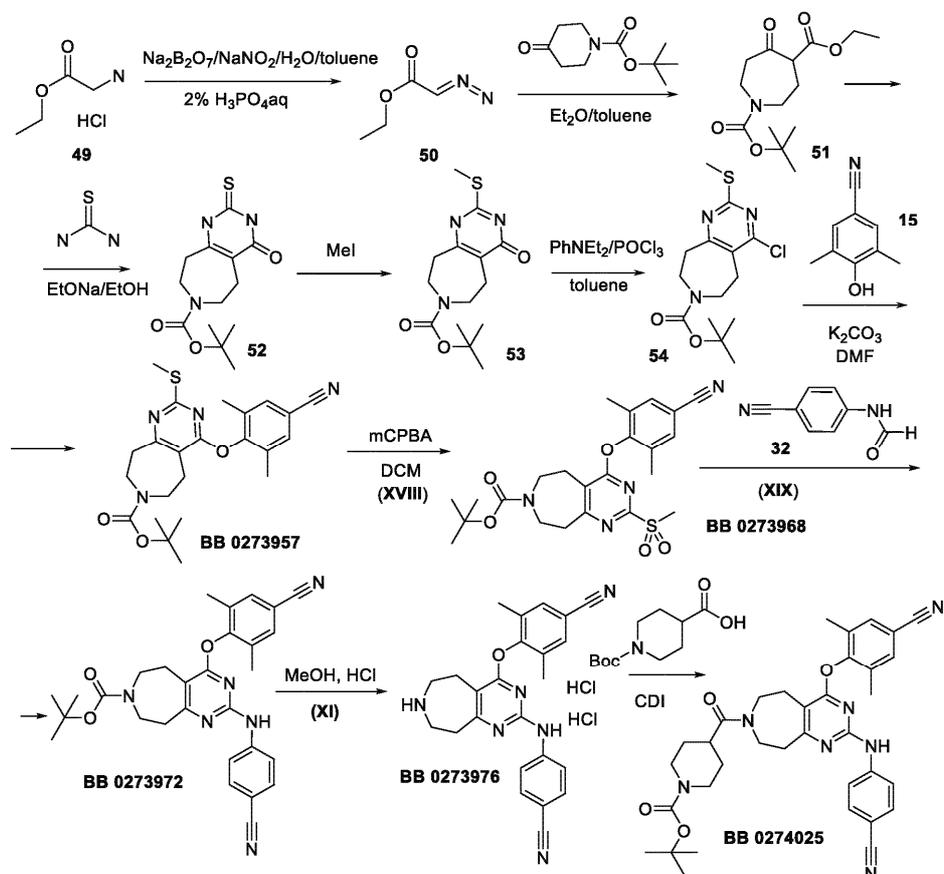
Массовый выход - 0.174 г (96%).

LCMS m/z (M+H):411.

Пример 19.

Синтез трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*d*]азеин-7-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата.

Схема синтеза 1.56.



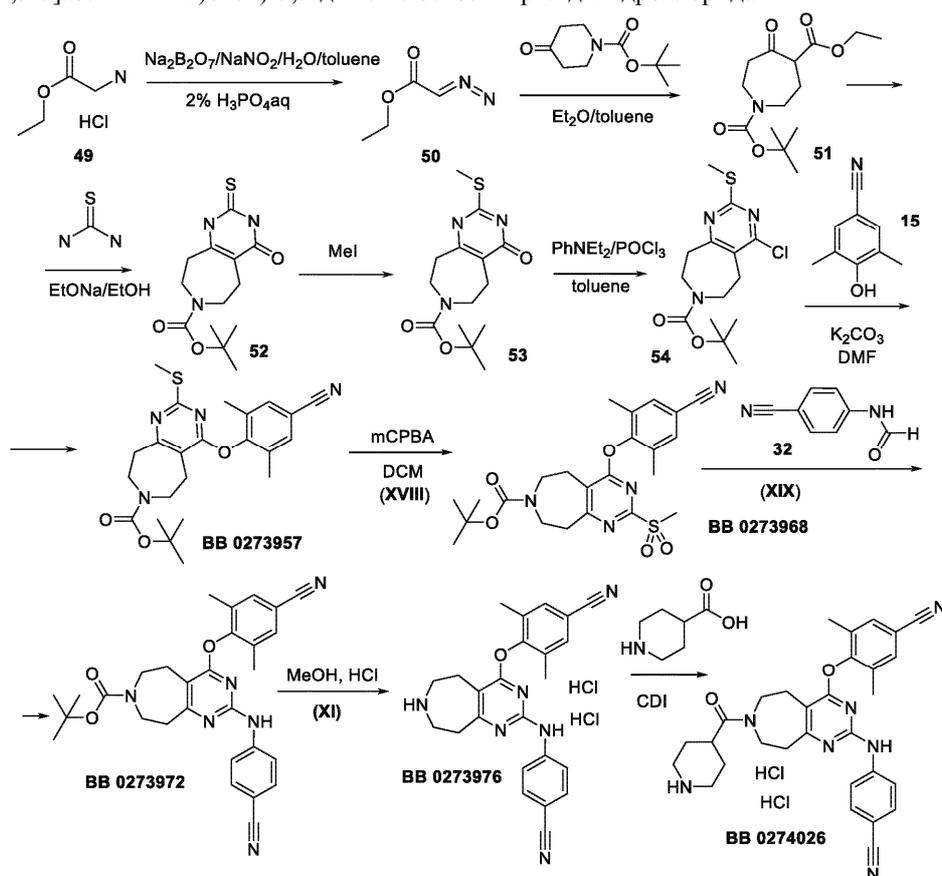
BB 0274025

 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.47 (с, 9H), 1.64-1.90 (м, 5H), 2.14 (д, $J=1.6$ Гц, 6H), 2.64-2.89 (м, 3H), 3.03-3.22 (м, 4H), 3.70-3.91 (м, 4H), 4.05-4.34 (м, 2H), 7.05-7.16 (м, 1H), 7.33 (т, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.36-7.42 (м, 2H), 7.48 (д, $J=4.5$ Hz, 2H).

Массовый выход - 0.230 г (55%).

LCMS m/z (M+H): 622.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил дигидрохлорида



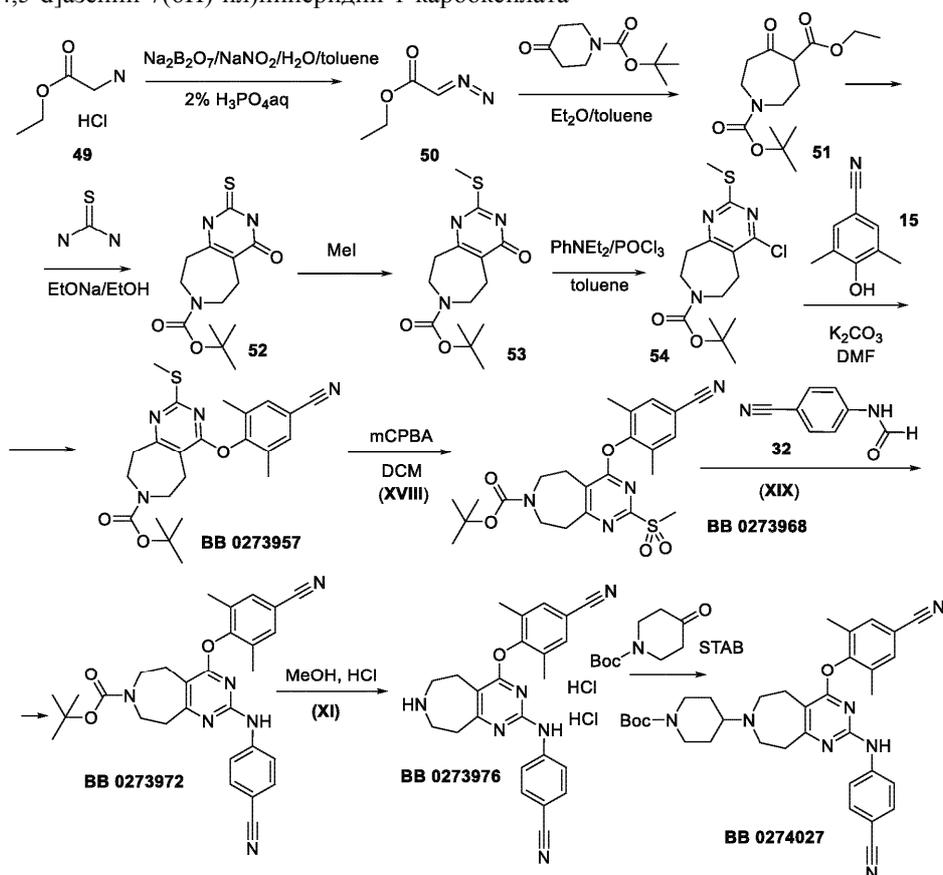
BB 0274026

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1,78 (уш.с., 4H), 2,09 (уш.с., 6H), 2,81-3,16 (м, 7H), 3,23 (уш.с., 2H), 3,62-3,90 (м, 4H), 7,41 (уш.с., 4H), 7,78 (уш.с., 2H), 8,86 (уш.с., 1H), 9,27 (уш.с., 1H), 10,08 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0,090 г (80%).

LCMS m/z (M+H): 522.

Пример 20.

Синтез трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-*d*]азепин-7(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата

BB 0274027

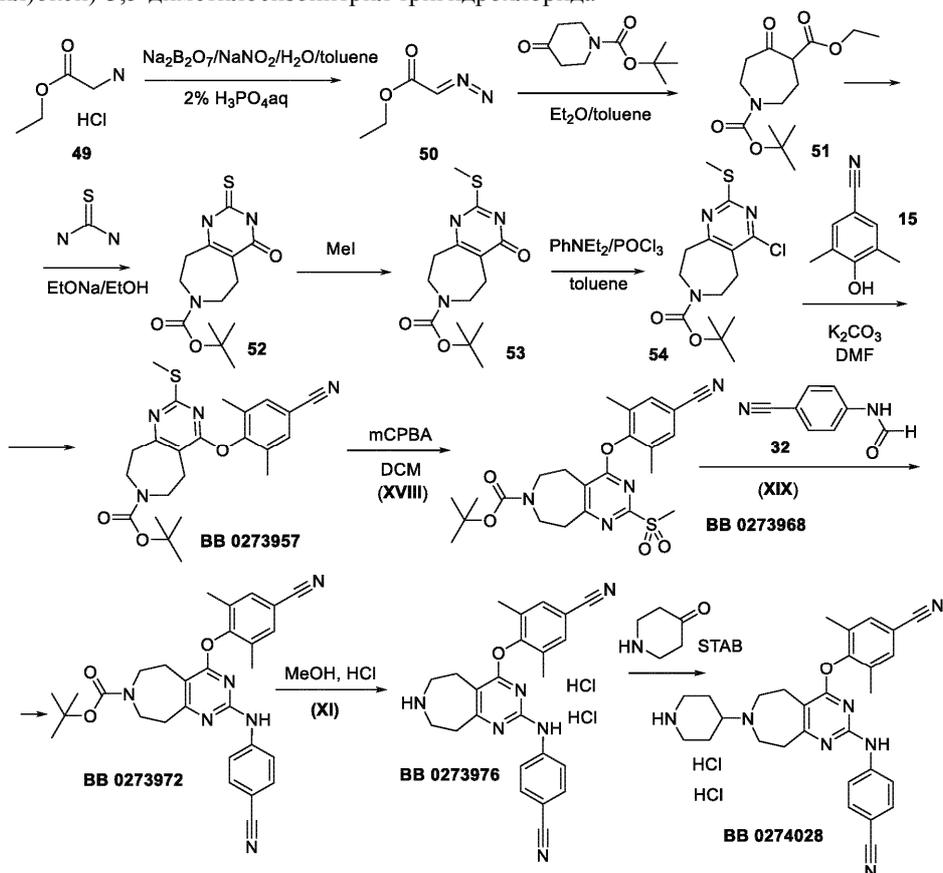
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 1.26-1.46 (м, 11H), 1.68 (д, J=11.0 Гц, 2H), 2.08 (с, 6H), 2.58-2.83 (м, 7H), 2.94 (уш.с., 4H), 3.91-4.08 (м, 2H), 7.41 (с, 4H), 7.78 (с, 2H), 10.01 (с, 1H).

Массовый выход - 0.203 г (82%).

LCMS *m/z* (M+H): 594.

Пример 21.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрил тригидрохлорида



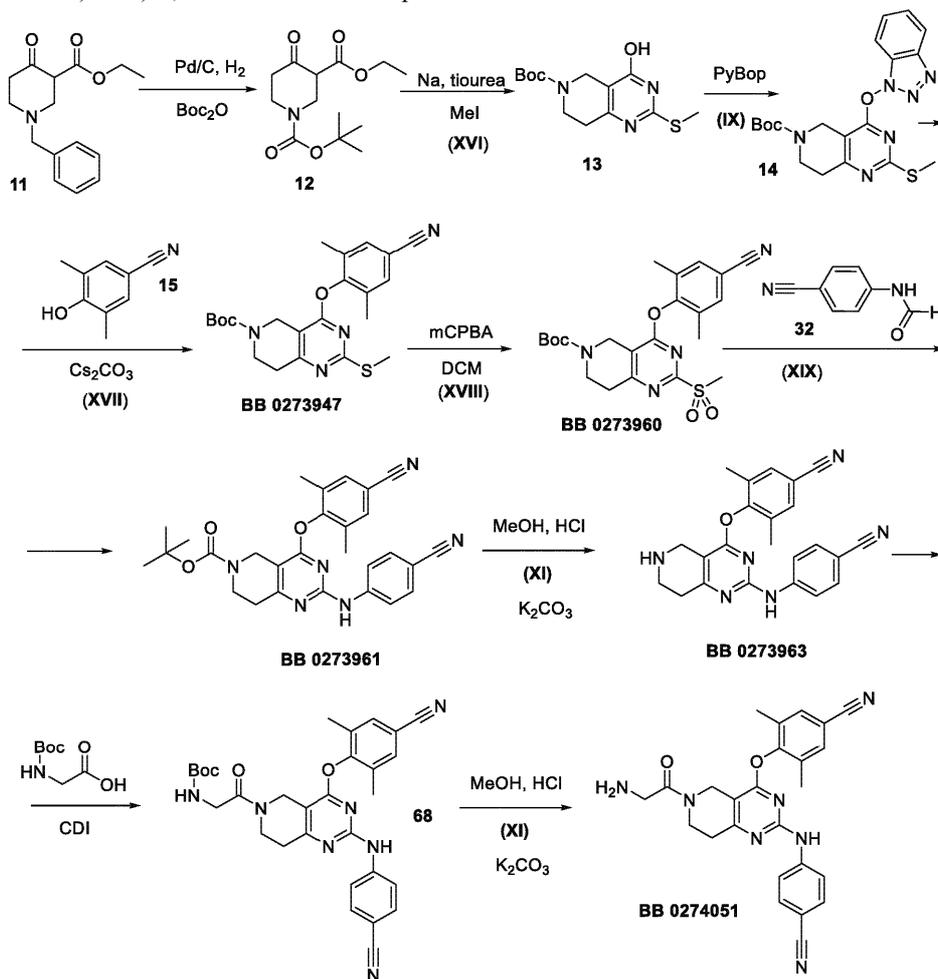
BB 0274028

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.97-2.19 (м, 8H), 2.35 (д, $J=11.9$ Гц, 2H), 2.94 (кв, $J=11.1$ Гц, 2H), 3.09 (дд, $J=16.5, 6.54$ Гц, 1H), 3.24-3.36 (м, 1H), 3.37-3.53 (м, 5H), 3.58-3.70 (м, 2H), 3.71-3.87 (м, 2H), 7.44 (с, 4H), 7.79 (с, 2H), 9.25 (д, $J=10.2$ Гц, 1H), 9.40 (д, $J=9.1$ Гц, 1H), 10.14 (уш.с., 1H), 12.13 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.182 г (87%).

LCMS m/z (M+H): 494.

Пример 22.
 Синтез 4-((6-(2-Аминоацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



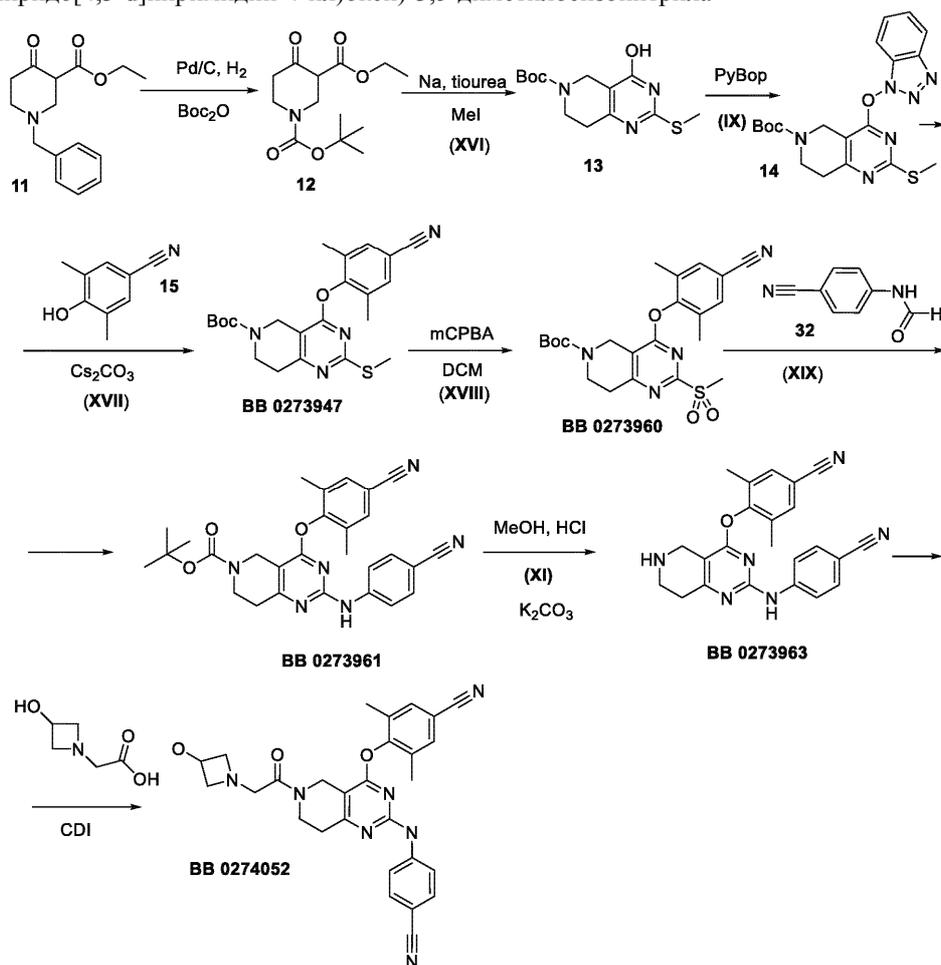
BB 0274051

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.18 (с, 6H), 2.82-3.11 (м, 2H), 3.56-3.88 (м, 2H), 3.90-4.27 (м, 2H), 4.49-4.87 (м, 2H), 7.41 (с, 4H), 7.49 (с, 2H).

Массовый выход - 0.029 г (26%).

LCMS m/z (M+H): 453.

Пример 23.
Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274052

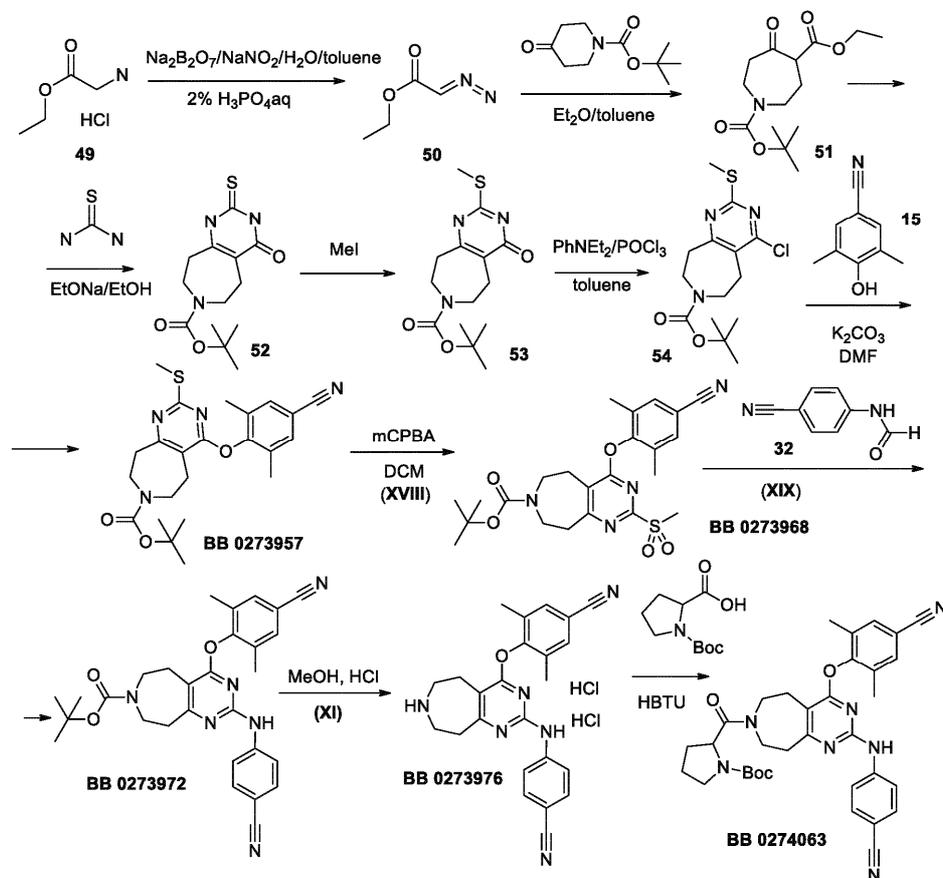
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.90 (уш.с., 1H), 2.34 (уш.с., 1H), 2.57-2.69 (м, 2H), 3.12-3.28 (м, 2H), 3.43-3.55 (м, 2H), 3.57-3.74 (м, 2H), 3.94-4.24 (м, 1H), 4.31-4.54 м, 2H), 4.65-4.88 (м, 1H), 7.05 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J=7.1$ Гц, 2H), 7.26 (с, 2H).

Массовый выход - 0.005 г (12%).

LCMS m/z (M+H): 510.

Пример 24.

Синтез трет-бутил 2-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата



BB 0274063

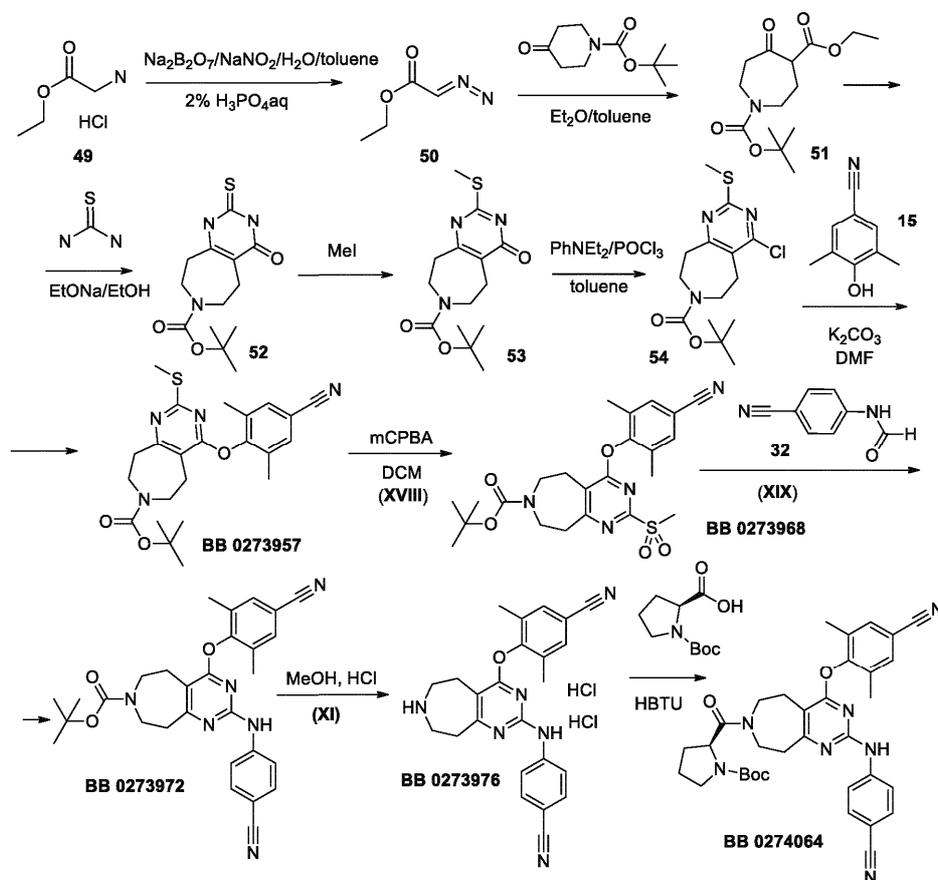
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.25 (уш.с., 9H), 1.36 (с, 3H), 1.59-1.91 (м, 3H), 2.02-2.14 (м, 6H), 2.14-2.33 (м, 1H), 2.74-3.33 (м, 5H), 3.36-4.06 (м, 5H), 4.58-4.78 (м, 1H), 7.41 (уш.с., 4H), 7.78 (уш.с., 2H), 9.96-10.16 (м, 1H).

Массовый выход - 0.128 г (57%).

LCMS m/z (M+H): 608.

Пример 25.

Синтез (R)-трет-Бутил 2-(4-(4-Циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата



BB 0274064

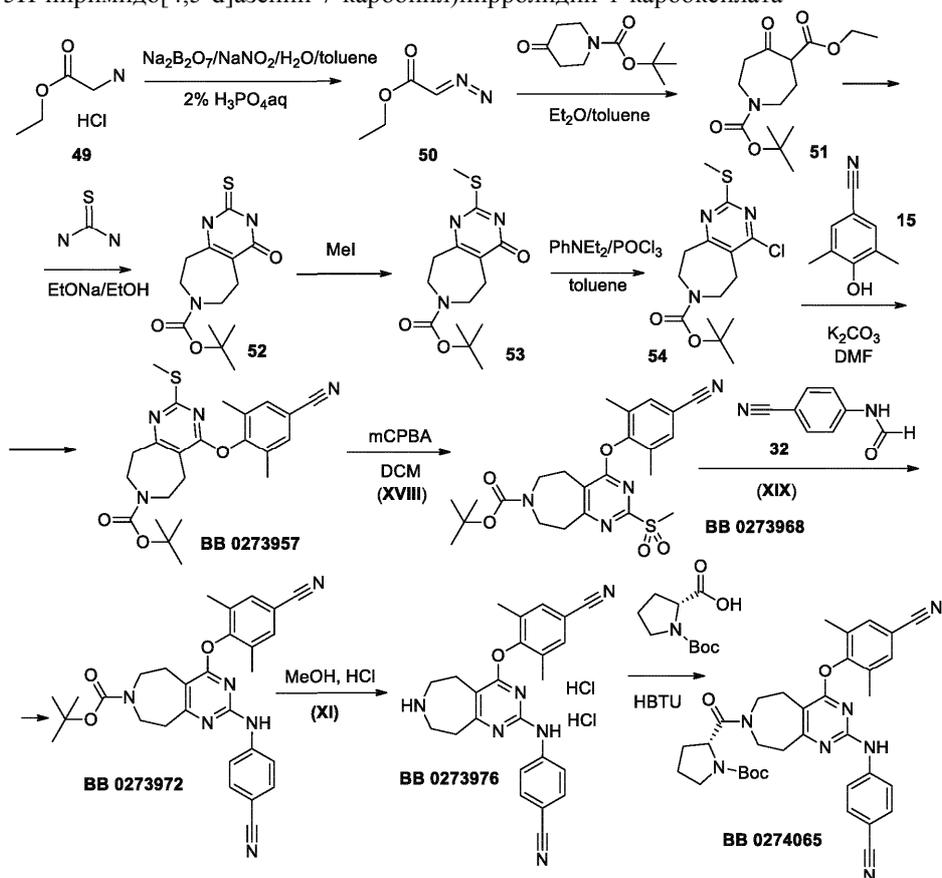
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.25 (уш.с., 6H), 1.36 (с, 3H), 1.58-1.91 (м, 3H), 2.02-2.15 (м, 6H), 2.15-2.34 (м, 1H), 2.76-3.32 (м, 5H), 3.36-4.05 (м, 5H), 4.54-4.79 (м, 1H), 7.41 (уш.с., 4H), 7.78 (д, $J=2.4$ Гц, 2H), 9.97-10.17 (м, 1H).

Массовый выход - 0.103 г (52%).

LCMS m/z (M+H): 608.

Пример 26.

Синтез (S)-трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата



BB 0274065

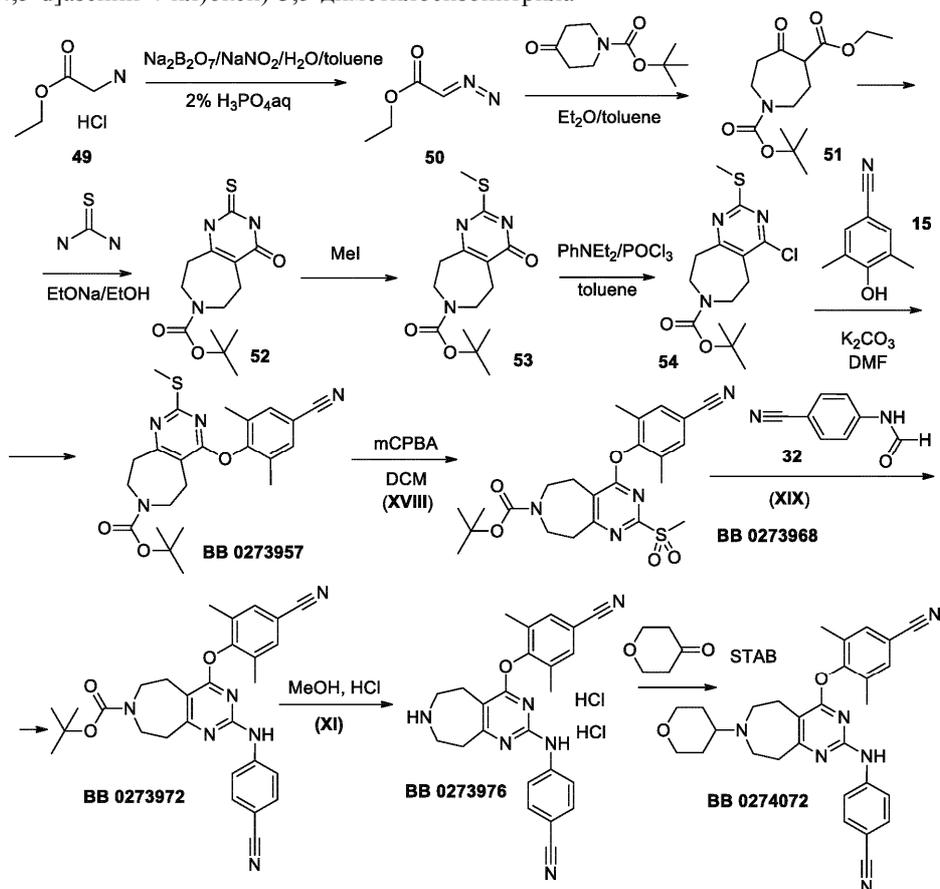
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.25 (уш.с., 6H), 1.36 (с, 3H), 1.58-1.92 (м, 3H), 2.03-2.14 (м, 6H), 2.14-2.34 (м, 1H), 2.79-3.33 (м, 5H), 3.35-4.03 (м, 5H), 4.53-4.78 (м, 1H), 7.41 (уш.с., 4H), 7.77 (уш.с., 2H), 9.93-10.16 (м, 1H).

Массовый выход - 0.098 г (50%).

LCMS m/z (M+H): 608.

Пример 27.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274072

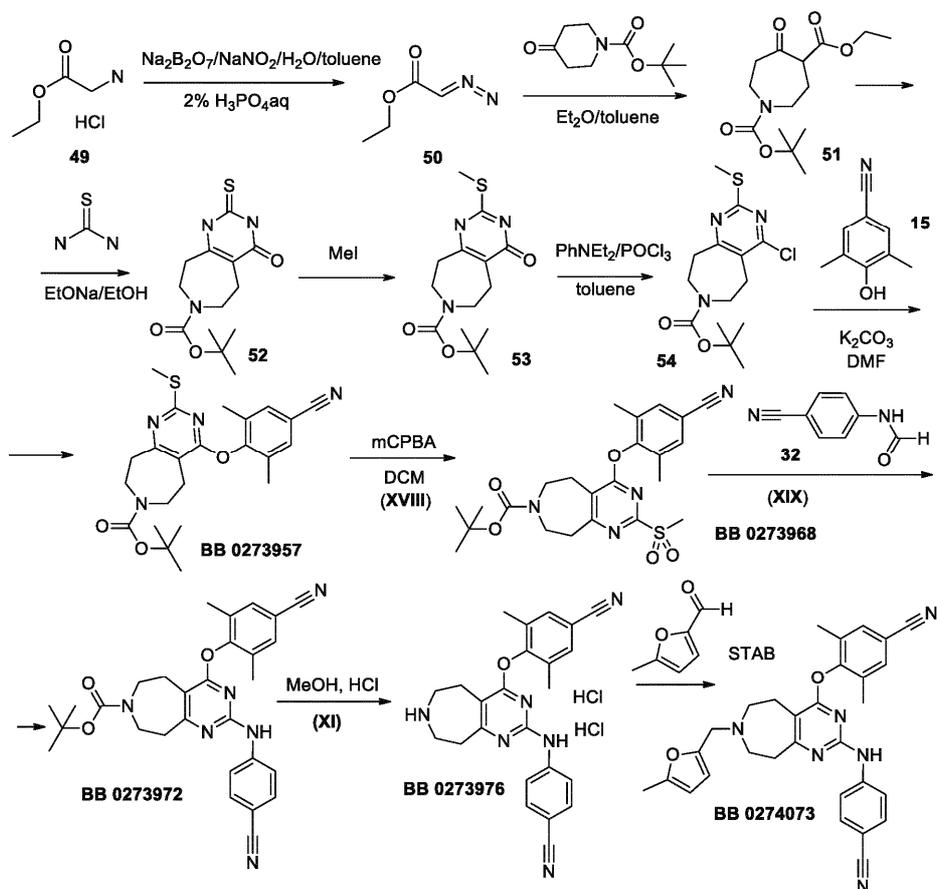
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.40-1.74 (м, 4H), 2.09 (с, 6H), 2.77 (уш.с., 4H), 2.97 (уш.с., 4H), 3.19-3.46 (м, 3H), 3.81-3.96 (м, 2H), 7.41 (с, 4H), 7.78 (с, 2H), 10.00 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.096 г (82%).

LCMS m/z (M+H): 495.

Пример 28.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(5-метилфуран-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274073

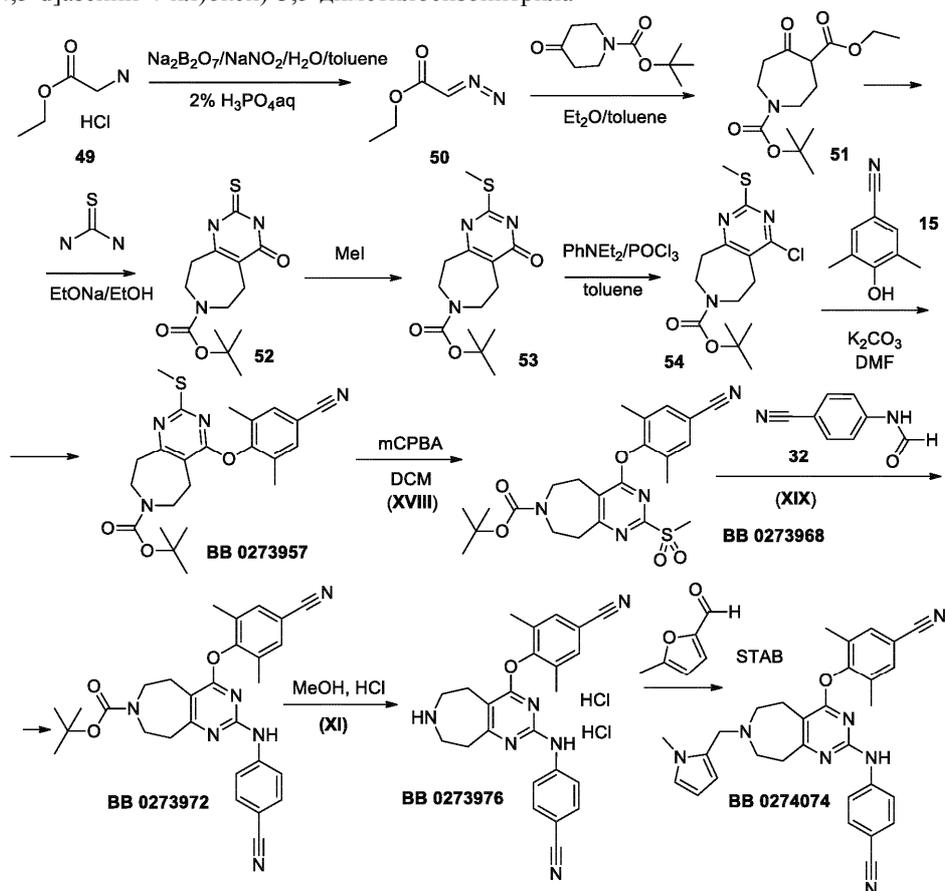
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.14 (с, 6H), 2.30 (с, 3H), 2.64-2.82 (м, 4H), 3.08 (д, $J=6.7$ Гц, 4H), 3.68 (с, 2H), 5.92 (уш.с., 1H), 6.11 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.14 (с, 1H), 7.24-7.33 (м, 2H), 7.34-7.41 (м, 2H), 7.47 (м, 2H).

Массовый выход - 0.038 г (44%).

LCMS m/z (M+H): 505.

Пример 29.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274074

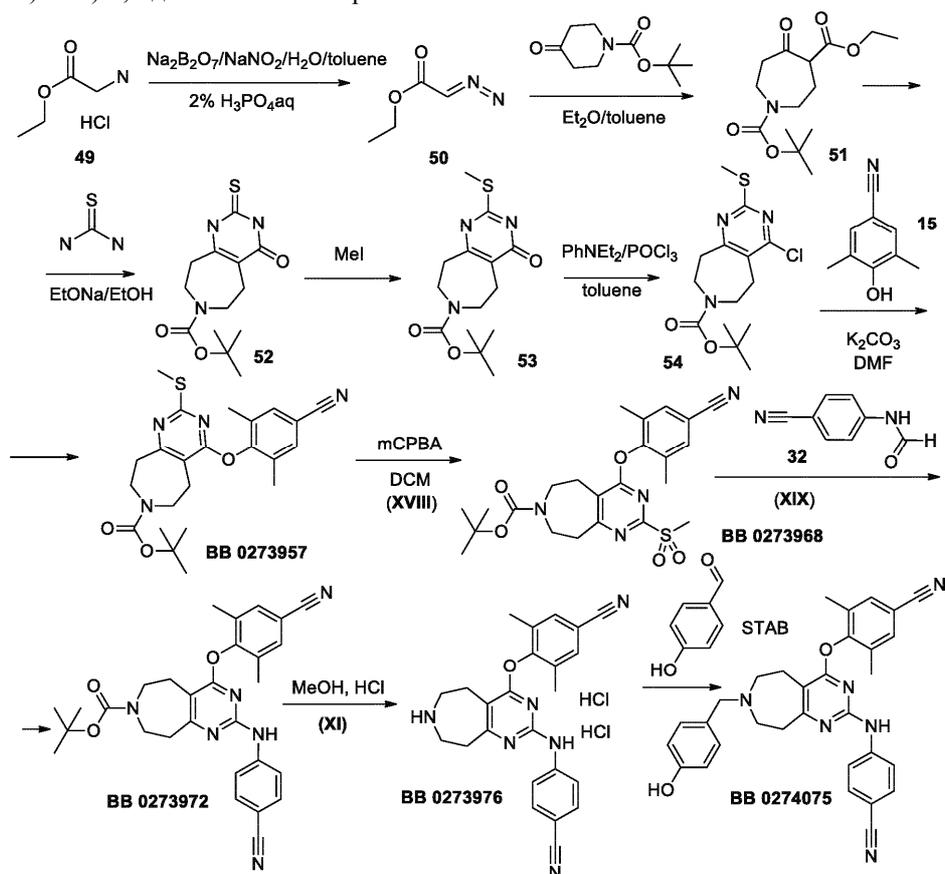
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.15 (с, 6H), 2.68 (дд, $J=12.2$ Гц, 10.3 Гц, 4H), 2.94-3.14 (м, 4H), 3.59 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 6.00-6.05 (м, 1H), 6.07 (т, $J=3.0$ Гц, 1H), 6.61-6.70 (м, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.24-7.33 (м, 2H), 7.34-7.42 (м, 2H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.152 г (38%).

LCMS m/z (M+H): 504.

Пример 30.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(4-гидроксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274075

 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.08 (с, 6H), 2.62 (уш.с., 4H), 2.98 (уш.с., 4H), 3.53 (уш.с., 2H), 6.72 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.14 (д, J=8.0 Гц, 2H), 7.40 (с, 4H), 7.77 (с, 2H), 9.30 (уш.с., 1H), 10.03 (с, 1H).

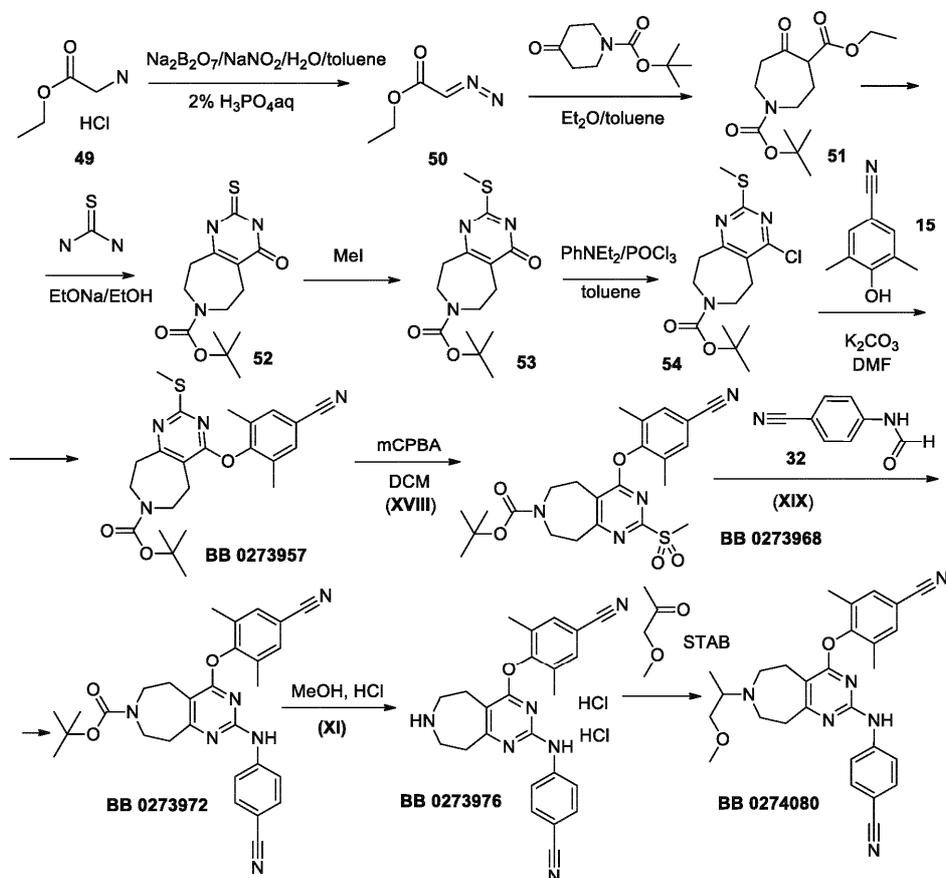
Массовый выход - 0.042 г (24%).

LCMS m/z (M+H):517.

Пример 31.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метоксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила.

Схема синтеза 1.75.



BB 0274080

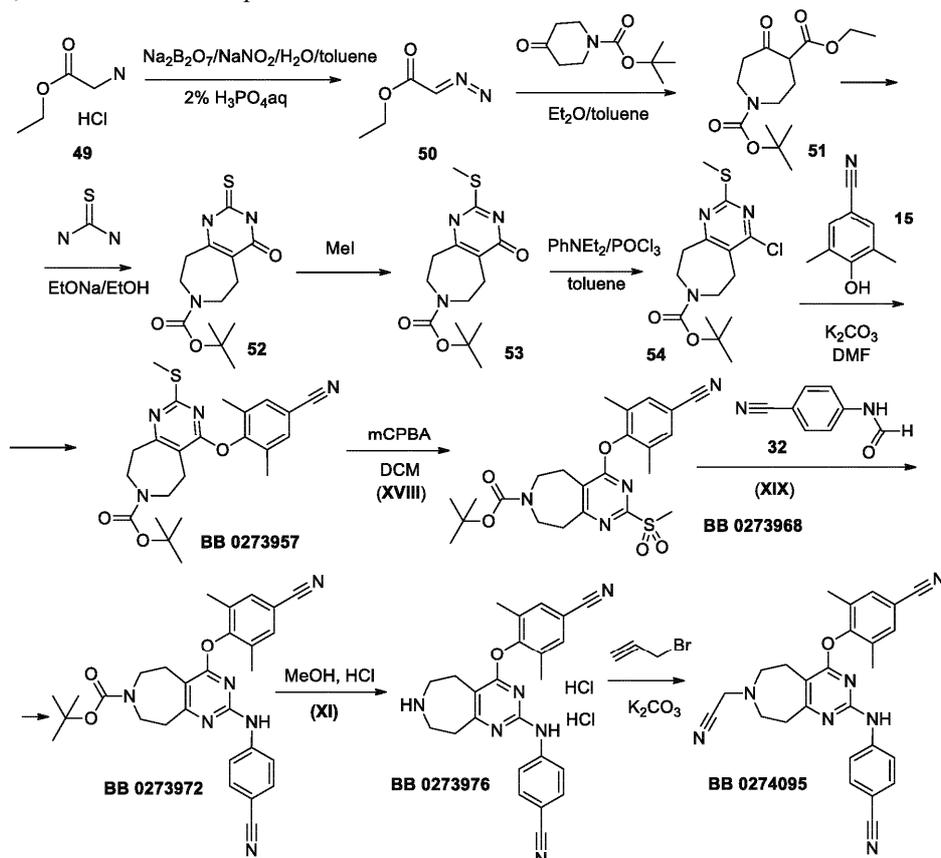
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.06 (д, $J=5.8$ Гц, 3H), 2.04-2.27 (м, 6H), 2.81 (уш.с., 4H), 3.04 (уш.с., 5H), 3.32 (уш.с., 1H), 3.36 (уш.с., 3H), 3.51 (д, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.14 (уш.с., 1H), 7.24-7.33 (м, 2H), 7.36 (д, $J=7.90$ Гц, 2H), 7.47 (уш.с., 2H).

Массовый выход - 0.128 г (48%).

LCMS m/z (M+H): 483.

Пример 32.

Синтез 4-((7-(цианометил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274095

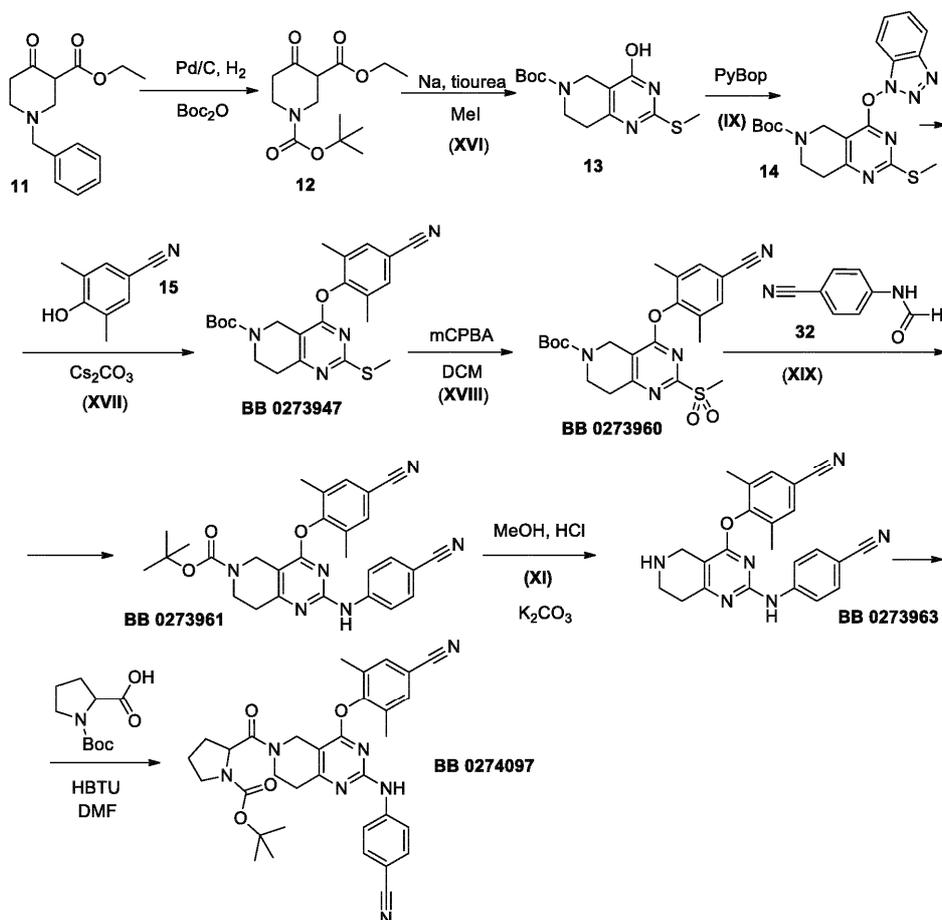
 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.10 (с, 6H), 2.72 (уш.с., 4H), 3.03 (уш.с., 4H), 3.89 (с, 2H), 7.42 (уш.с., 4H), 7.78 (с, 2H), 10.05 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.042 г (24%).

LCMS m/z (M+H): 450.

Пример 33.

Синтез трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата



BB 0274097

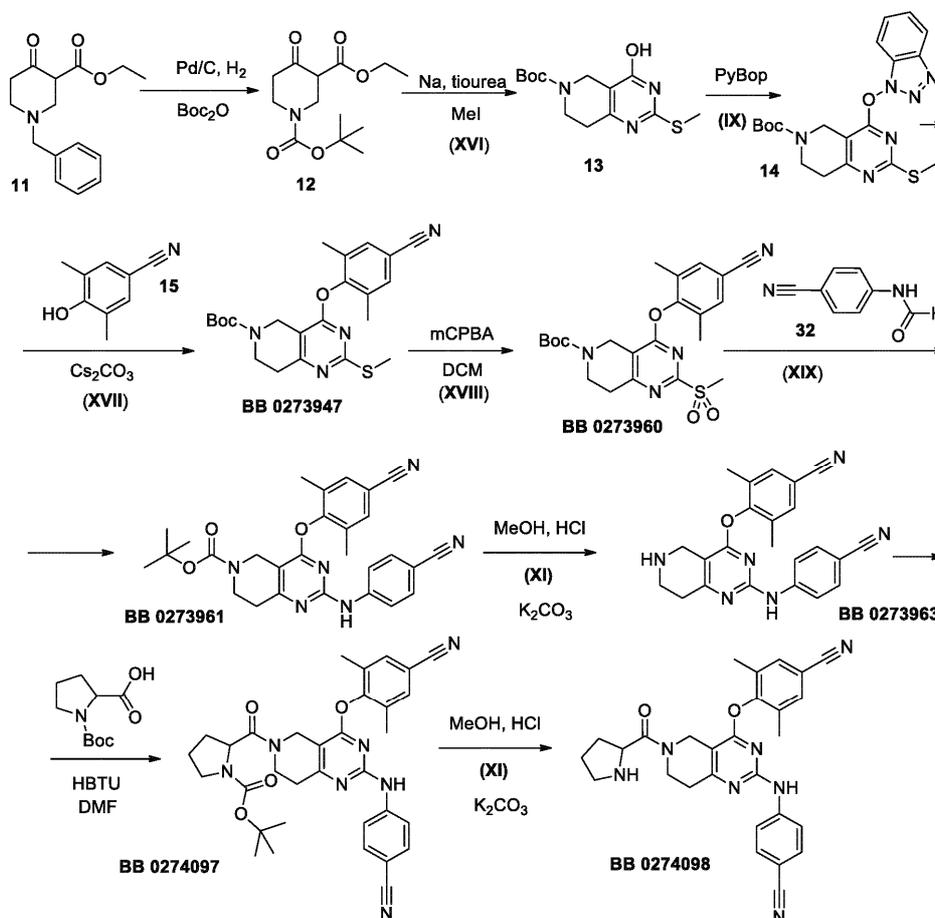
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.40-1.48 (м, 9H), 2.18 (с, 6H), 2.80-3.09 (м, 2H), 3.64-4.00 (м, 2H), 4.59-4.92 (м, 2H), 5.25-5.63 (м, 1H), 7.34-7.44 (м, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.068 г (67%).

LCMS m/z (M+H): 494 (M-Boc).

Пример 34.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пирролидин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274098

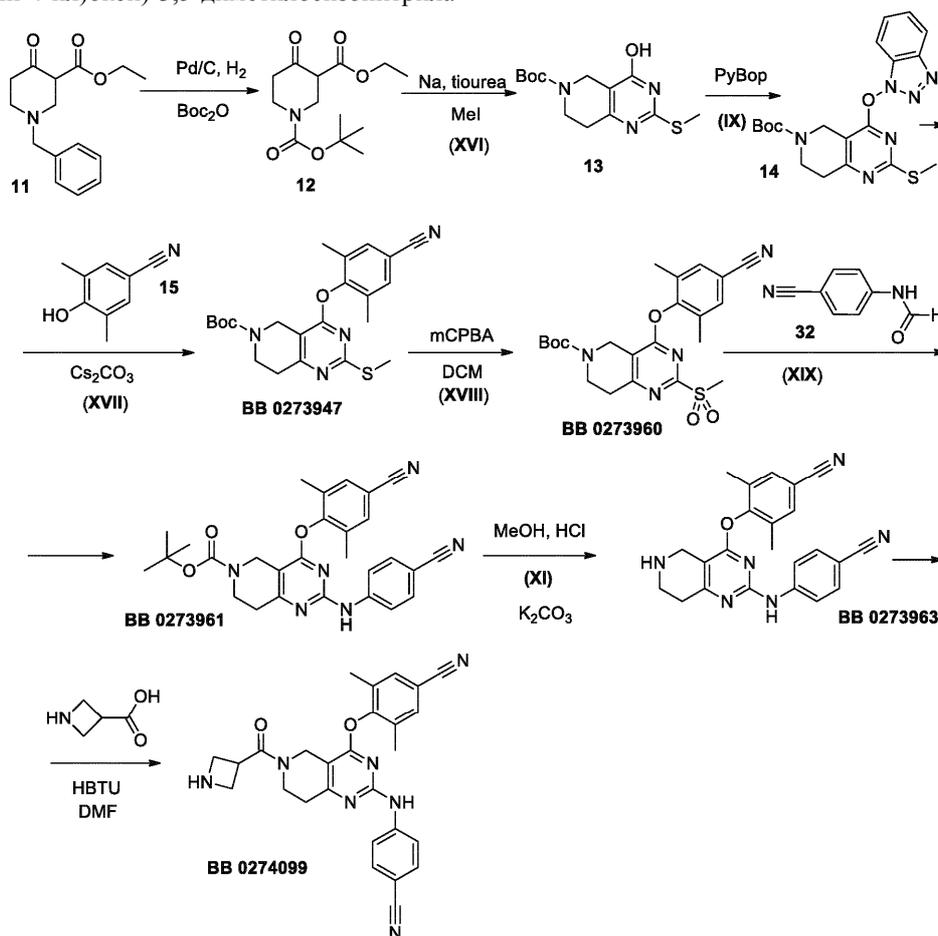
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.91 (уш.с., 3H), 2.07-2.17 (м, 6H), 2.78-2.98 (м, 2H), 3.10-3.32 (м, 2H), 3.90 (уш.с., 2H), 4.50-4.85 (м, 3H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 8.35-8.63 (м, 1H), 10.12 (уш.с., 2H).

Массовый выход - 0.032 г (88%).

LCMS m/z (M+H): 494.

Пример 35.

Синтез 4-((6-(азетидин-3-карбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274099

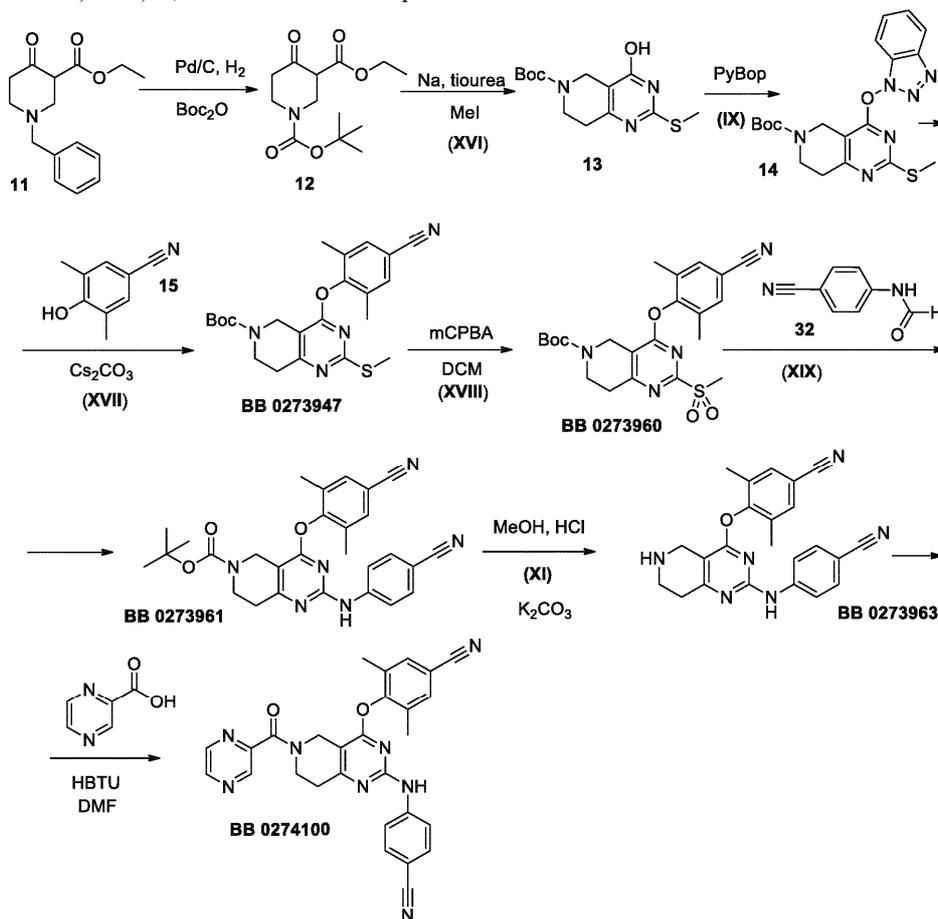
 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.10 (с, 6H), 2.73-2.91 (м, 2H), 3.00-3.56 (м, 1H), 3.65 (с, 2H), 4.05-4.09 (м, 2H), 4.25-4.31 (м, 2H), 4.68 (с, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H).

Массовый выход - 0.075 г (52%).

LCMS m/z (M+H): 480.

Пример 36.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиразин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила

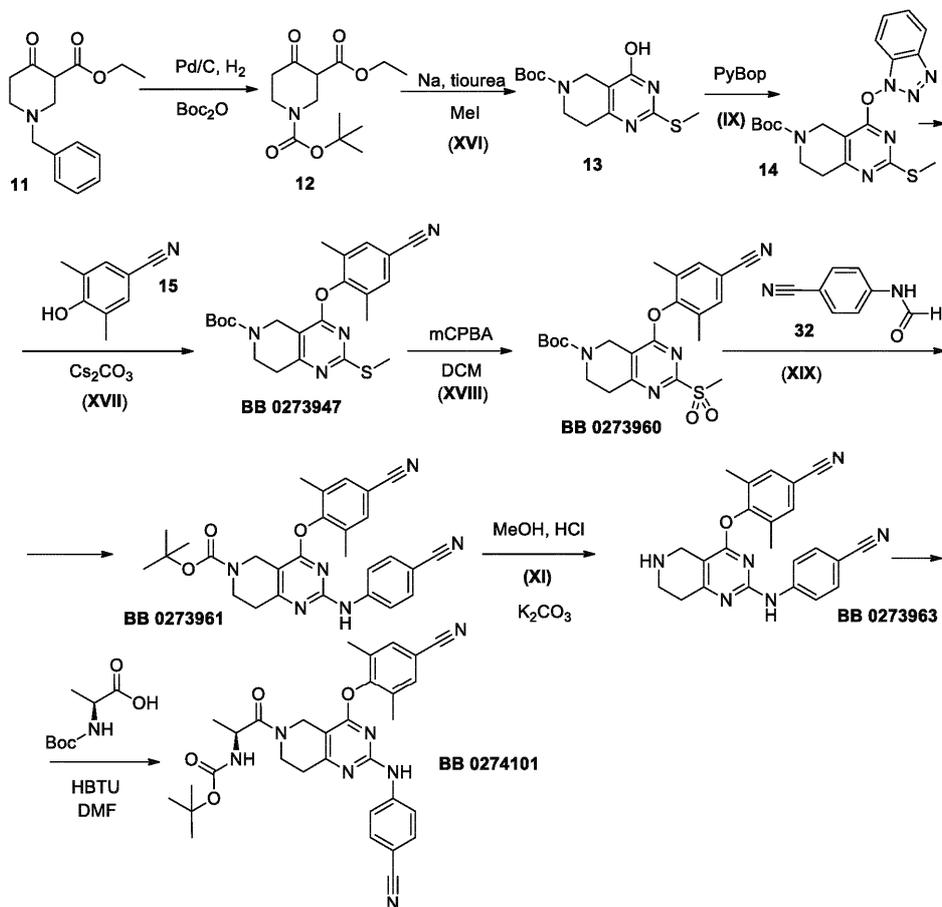


BB 0274100

 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.19 (с, 6H), 3.00-3.14 (м, 2H), 3.73-4.31 (м, 2H), 4.84-5.05 (м, 2H), 7.32-7.60 (м, 9H). Массовый выход - 0.012 г (20%). LCMS m/z (M+H): 503.

Пример 37.

Синтез (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата



BB 0274101

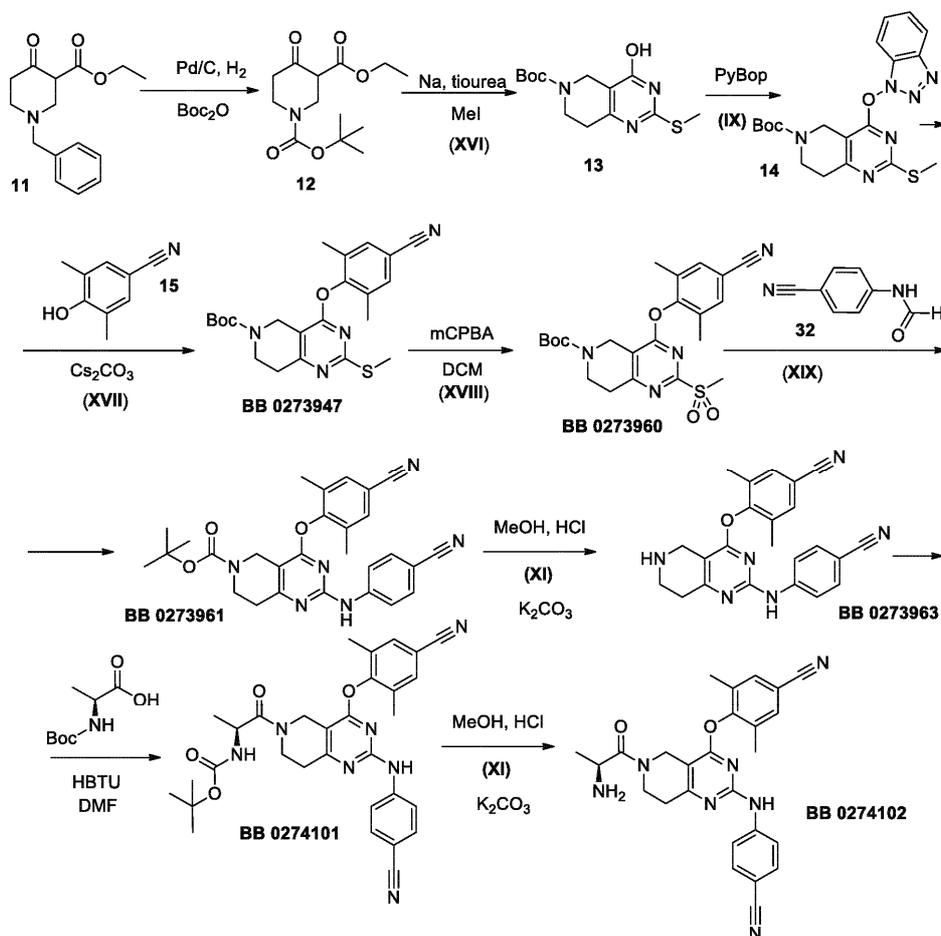
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.35- 1.49 (м, 9H), 1.61 (с, 3H), 2.17 (с, 6H), 2.55-2.86 (м, 1H), 3.07 (уш.с., 2H), 3.62-4.07 (м, 2H), 4.56 (с, 2H), 4.94-5.57 (м, 2H), 7.35 (уш.с., 2H), 7.39-7.44 (м, 2H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.075 г (52%).

LCMS m/z (M+H): 468 (M-Boc).

Пример 38.

Синтез (S)-4-((6-(2-аминопропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274102

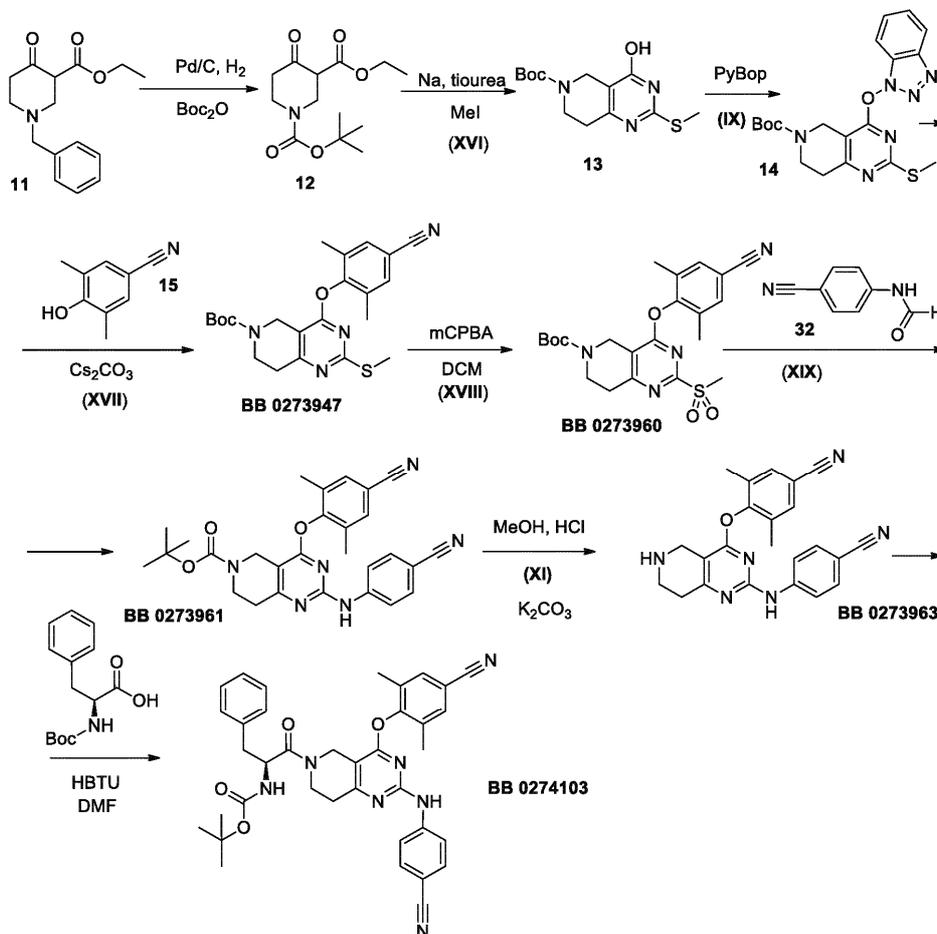
 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.28-1.44 (м, 3H), 2.11 (с, 6H), 2.74-2.84 (м, 1H), 3.73-4.03 (м, 2H), 4.49-4.61 (м, 2H), 4.71-4.77 (м, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 7.94 (с, 1H), 8.33 (уш.с., 2H).

Массовый выход - 0.0233 г (88%).

LCMS m/z (M+H): 468.

Пример 39.

Синтез (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата



BB 0274103

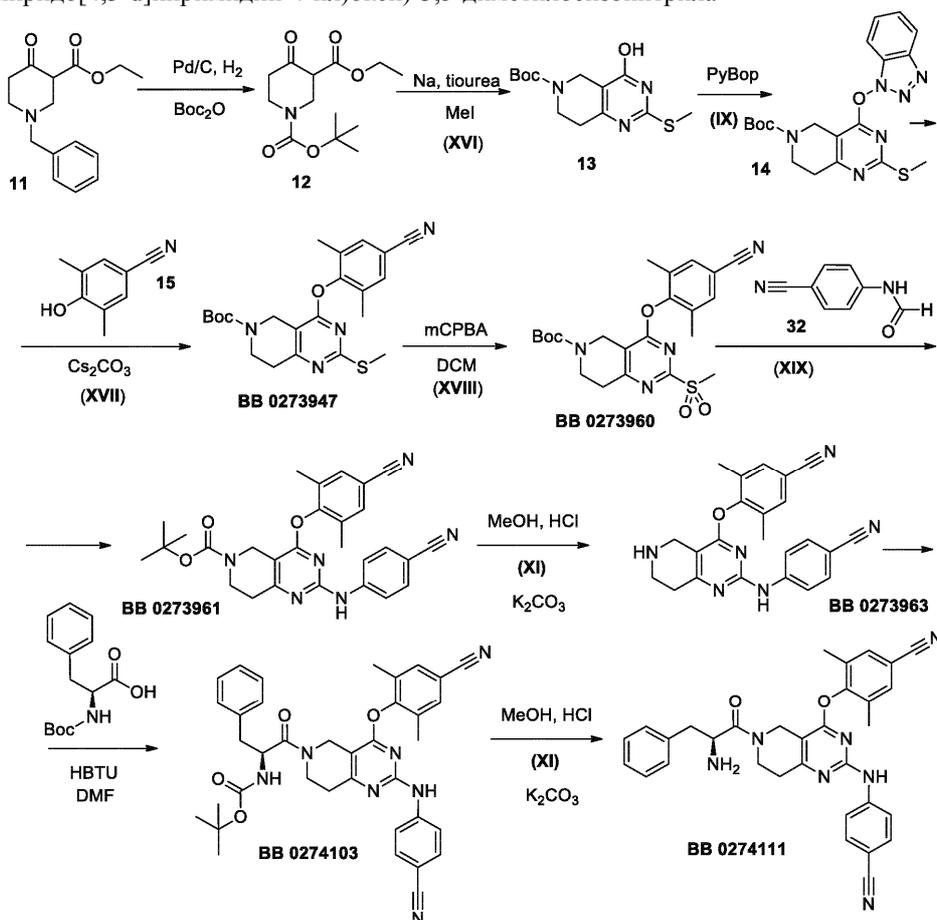
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.41-1.51 (м, 9H), 2.15-2.20 (м, 6H), 2.83-2.96 (м, 2H), 3.38-4.01 (м, 6H), 4.47-4.96 (м, 4H), 6.90-7.14 (м, 2H), 7.41 (уш.с., 6H), 7.50 (м, 3H).

Массовый выход - 0.082 г (63%).

LCMS m/z (M+H): 544 (M-Boc).

Пример 40.

Синтез (S)-4-((6-(2-амино-3-фенилпропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274111

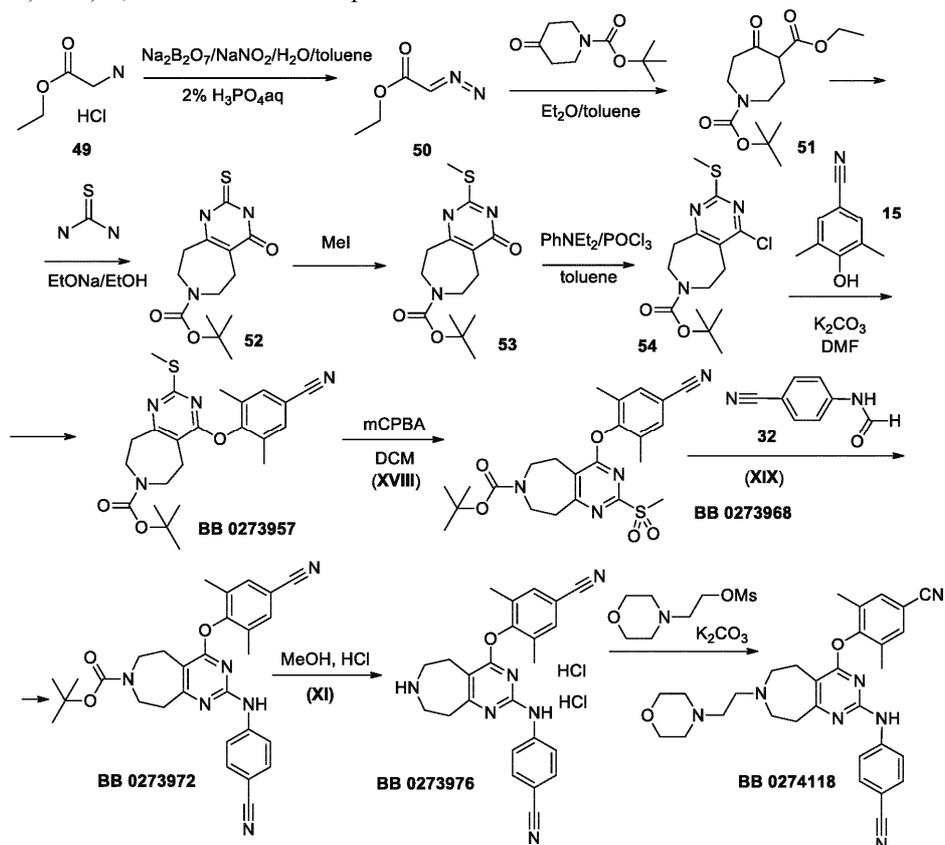
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (уш.с., 6H), 2.59-2.82 (м, 1H), 3.15 (уш.с., 2H), 3.33-3.60 (м, 1H), 3.67-4.08 (м, 1H), 4.40-4.56 (м, 2H), 4.79 (уш.с., 2H), 7.26 (м, 5H), 7.43 (уш.с., 4H), 7.79 (уш.с., 2H), 8.46 (уш.с., 2H), 10.10 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.078 г (86%).

LCMS m/z (M+H): 544.

Пример 41.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-морфолиноэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274118

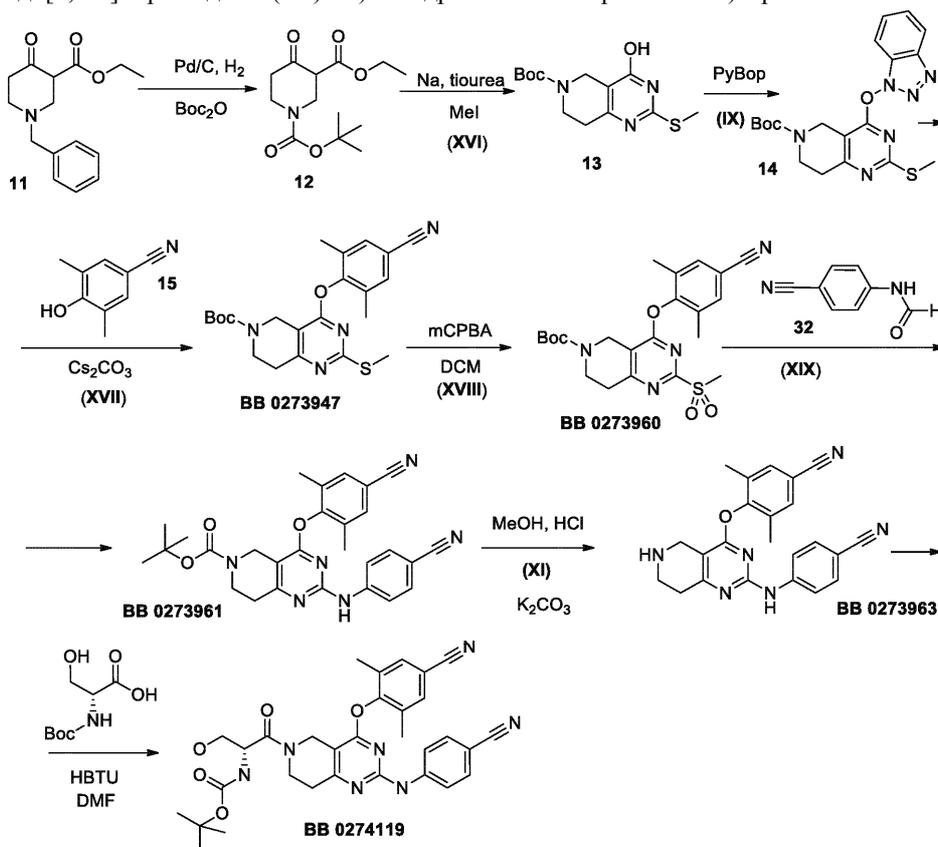
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.14 (с, 6H), 2.52 (уш.с., 4H), 2.58 (т, $J=6.90$ Гц, 2H), 2.70-2.86 (м, 6H), 3.00-3.12 (м, 4H), 3.73 (т, $J=4.5$, 4H), 7.09 (с, 1H), 7.28-7.33 (м, 2H), 7.34-7.40 (м, 2H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.014 г (24%).

LCMS m/z (M+H): 524.

Пример 42.

Синтез (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата



BB 0274119

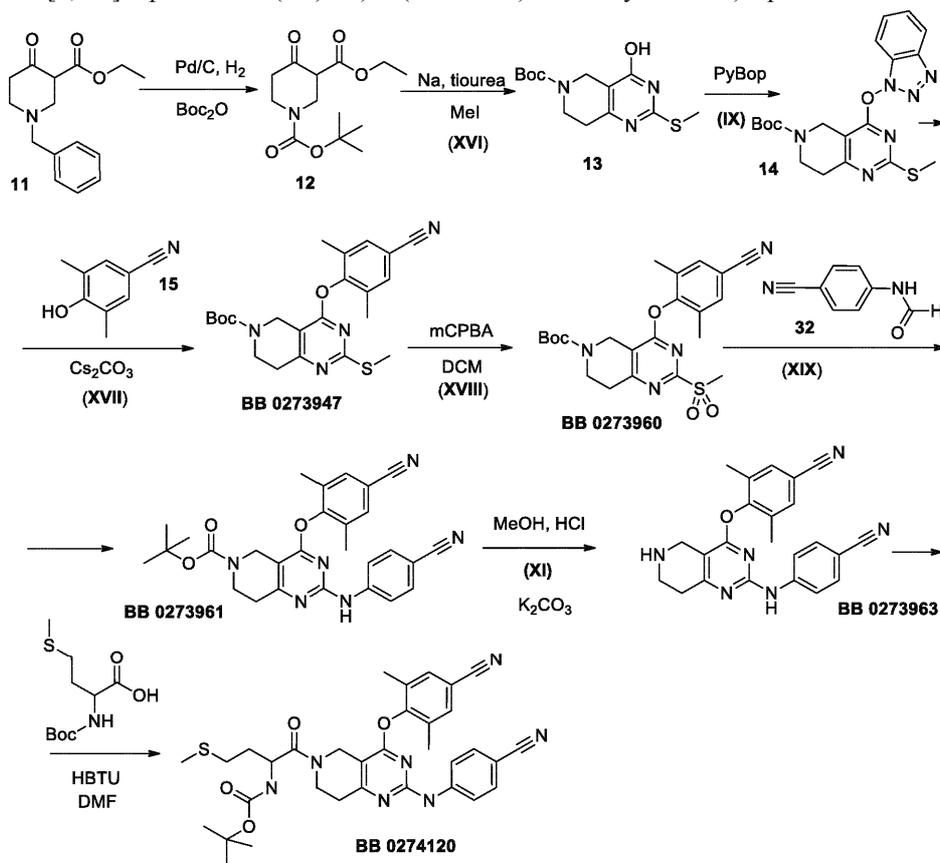
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.45 (с, 9H), 2.17 (с, 6H), 3.71-4.17 (м, 4H), 4.59-5.03 (м, 3H), 5.37-5.77 (м, 1H), 7.31-7.45 (м, 4H), 7.49 (с, 2H).

Массовый выход - 0.011 г (42%).

LCMS m/z (M+H): 484 (M-Boc).

Пример 43.

Синтез трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбата



BB 0274120

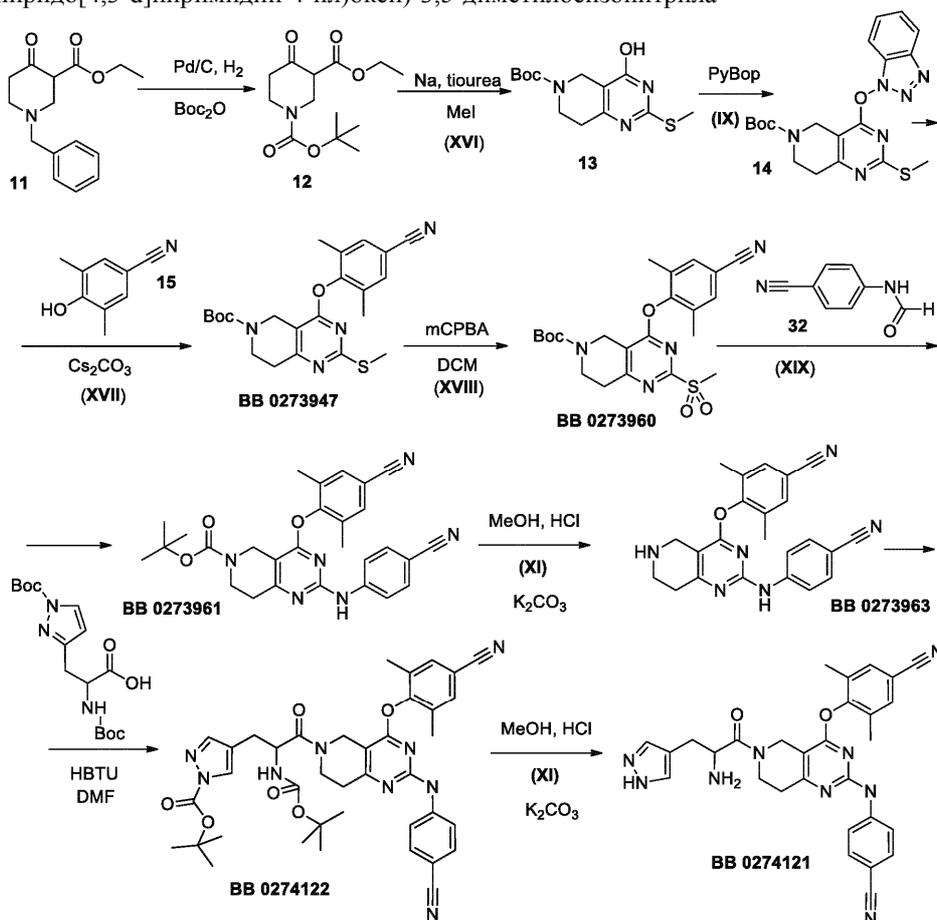
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.43 (уш.с., 10H), 2.07 (с, 3H), 2.11-2.23 (м, 6H), 2.45-2.68 (м, 2H), 3.72-4.14 (м, 2H), 4.47-4.73 (м, 1H), 4.80-5.02 (м, 2H), 5.23-5.52 (м, 1H), 7.39 (д, $J=4.6$ Гц, 4 H), 7.48 (уш.с., 2H), 8.01 (с, 2H).

Массовый выход - 0.089 г (55%).

LCMS m/z (M+H): 528 (M-Boc).

Пример 44.

Синтез 4-((6-(2-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274121

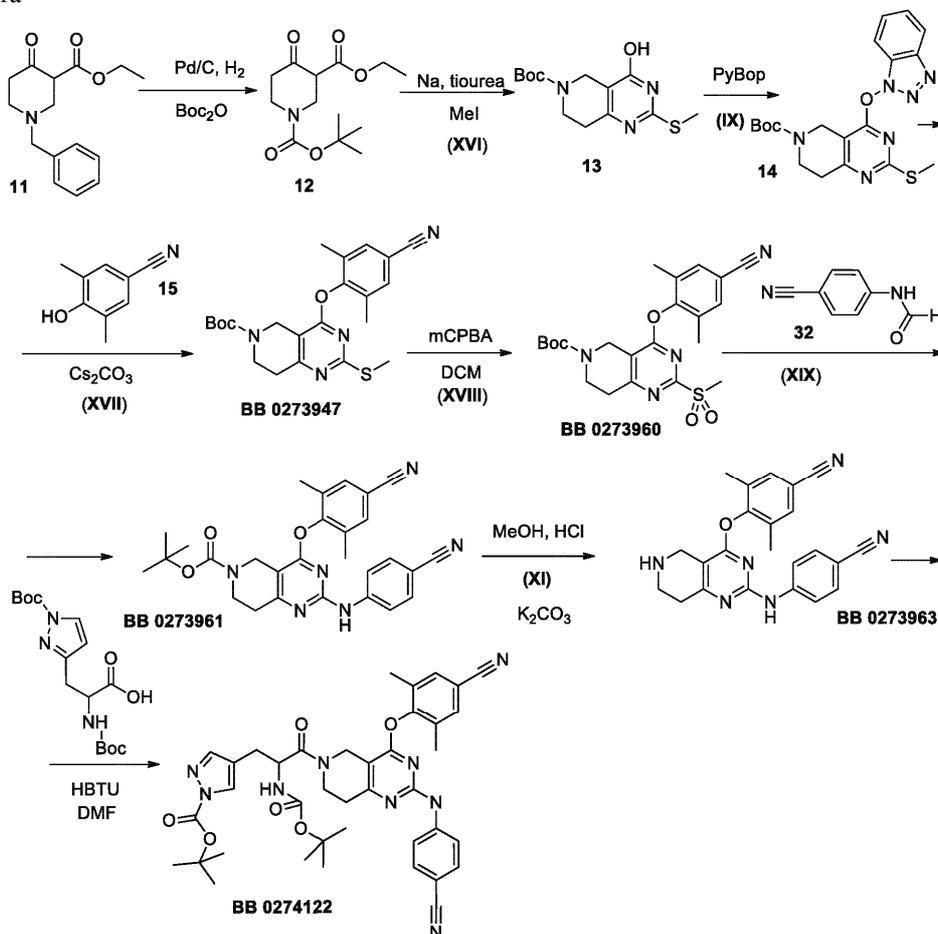
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.11 (уш.с., 6H), 2.60-3.01 (м, 2H), 3.05-3.42 (м, 2H), 3.84-4.29 (м, 3H), 4.51-4.64 (м, 1H), 4.77-5.00 (м, 2H), 7.46 (с, 4H), 7.80 (с, 2H), 8.44 (уш.с., 2H), 9.13 (с, 1H), 10.05 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.005 г (8%).

LCMS m/z (M+H): 534.

Пример 45.

Синтез трет-бутил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-оксoproпил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



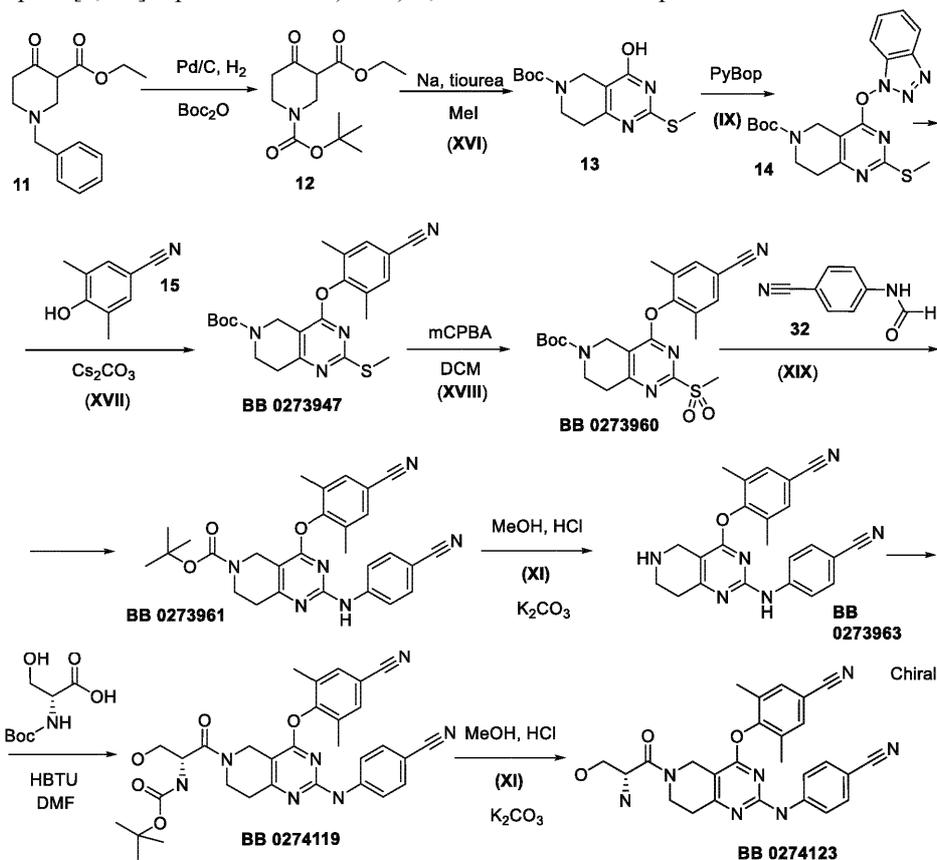
BB 0274122

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.36-1.48 (м, 9H), 1.50-1.65 (м, 9H), 2.15 (с, 6H), 3.02-3.21 (м, 1H), 3.61-3.95 (м, 1H), 4.01-4.28 (м, 1H), 4.45-4.69 (м, 1H), 4.75-4.84 (м, 1H), 4.88-5.01 (м, 1H), 5.04-5.18 (м, 1H), 5.42-5.58 (м, 1H), 7.14 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.35-7.44 (м, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.032 г (33%).

LCMS m/z (M+H): 534 (M-2Boc).

Пример 46.
 Синтез (R)-4-(((6-(2-амино-3-гидроксипропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274123

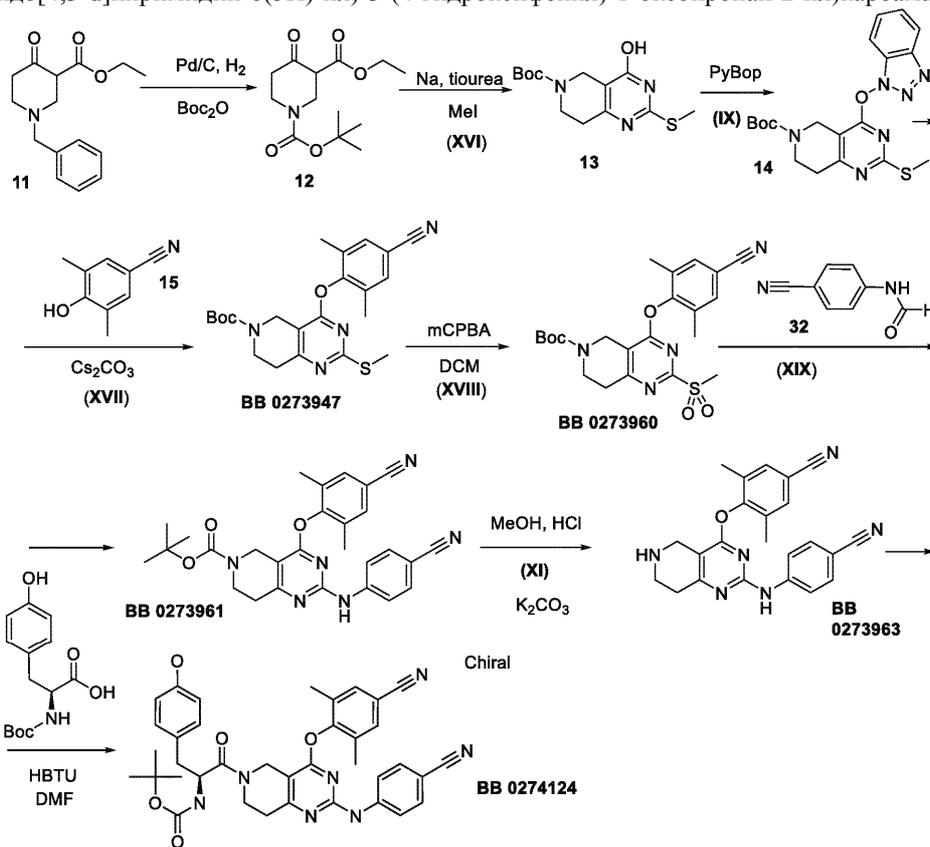
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.13 (с, 6H), 2.71-3.01 (м, 2H), 3.74 (уш.с., 2H), 3.95 (уш.с., 2H), 4.52-4.68 (м, 2H), 4.80 (уш.с., 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 8.30 (уш.с., 3H).

Массовый выход - 0.008 г (85%).

LCMS m/z (M+H): 484.

Пример 47.

Синтез (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата



BB 0274124

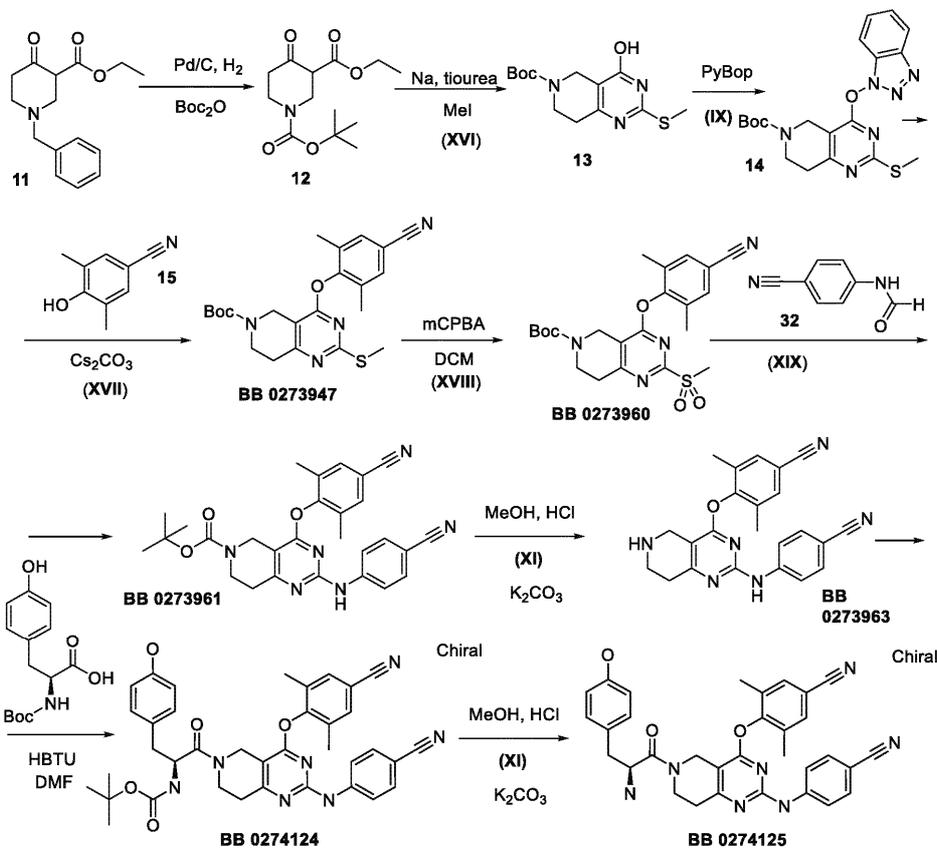
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.43 (д, $J=6.9$ Hz, 9H), 2.17 (уш.с., 6H), 2.61-2.85 (м, 2H), 3.03-3.45 (м, 1H), 3.56-3.80 (м, 1H), 3.92-4.22 (м, 1H), 4.37-4.64 (м, 1H), 4.69-5.02 (м, 2H), 5.36-5.53 (м, 1H), 6.59-6.75 (м, 2H), 6.97-7.10 (м, 2H), 7.35 (д, $J=15.5$ Гц, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.055 г (40%).

LCMS m/z (M+H): 560 (M-Boc).

Пример 48.

Синтез (S)-4-((6-(2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274125

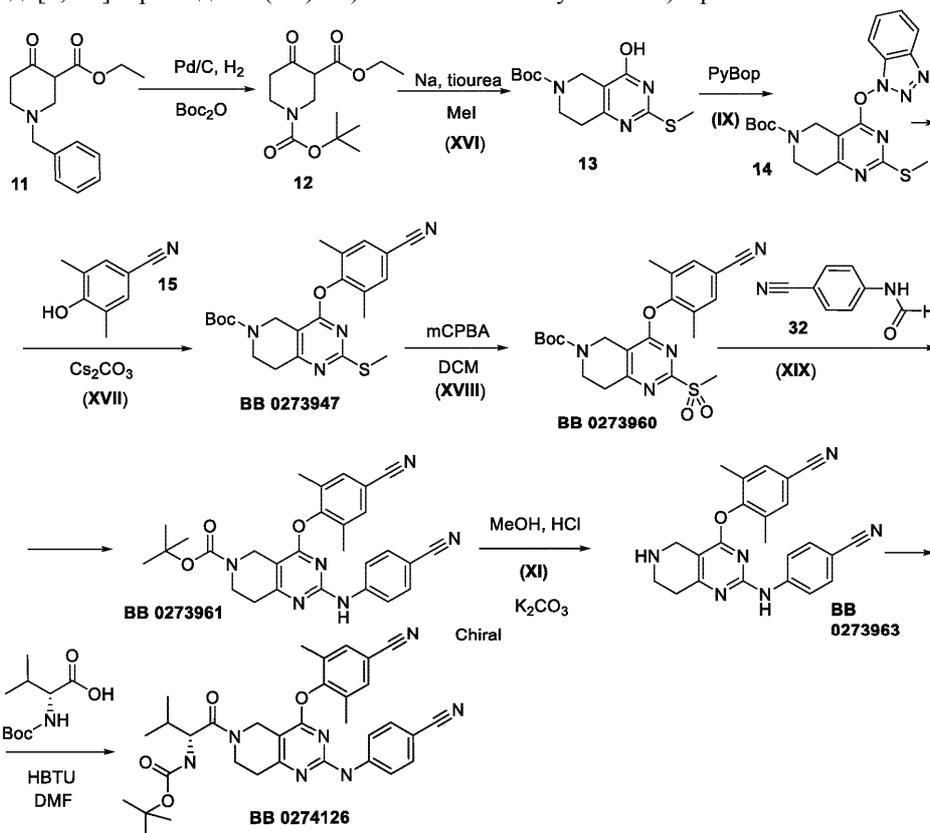
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (уш.с., 6H), 2.59-2.82 (м, 1H), 3.15 (уш.с., 2H), 3.33-3.60 (м, 1H), 3.67-4.08 (м, 1H), 4.40-4.56 (м, 2H), 4.79 (уш.с., 2H), 7.26 (м., 5H), 7.43 (уш.с., 4H), 7.79 (уш.с., 2H), 8.46 (уш.с., 2H), 10.10 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.048 г (90%).

LCMS m/z (M+H): 560.

Пример 49.

Синтез (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата



BB 0274126

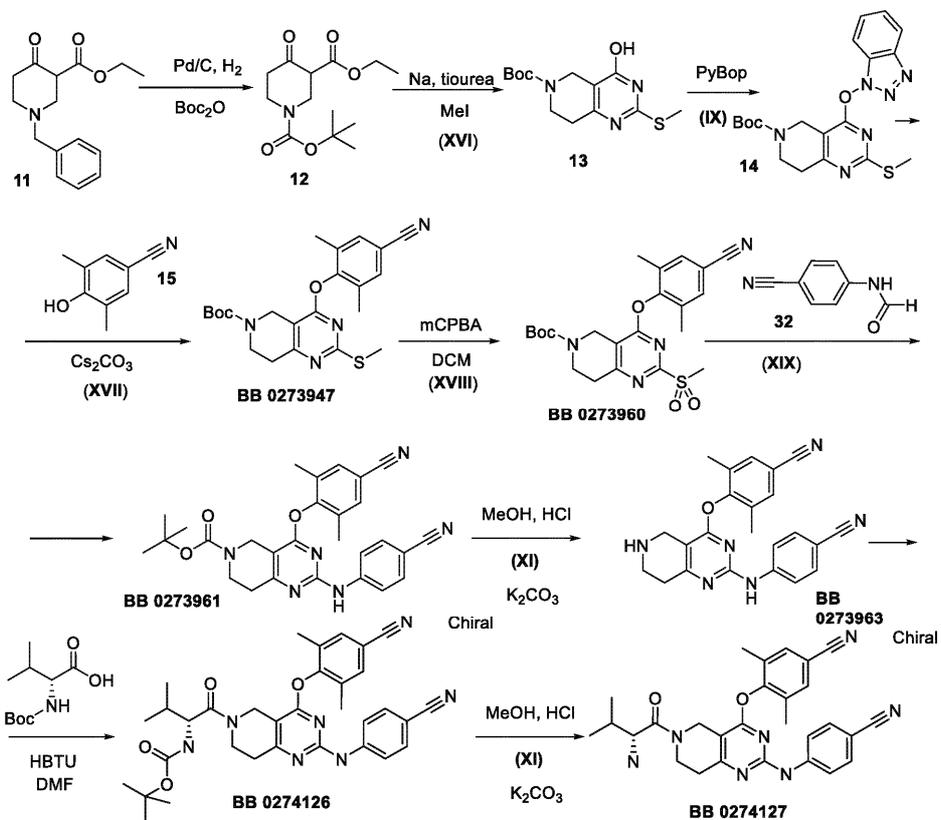
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.90-1.07 (м, 6H), 1.38-1.47 (м, 9H), 1.79-2.08 (м, 1H), 2.12-2.25 (м, 6H), 2.98-3.27 (м, 1H), 3.76-4.07 (м, 2H), 4.44-4.73 (м, 2H), 5.22-5.53 (м, 1H), 7.33-7.44 (м, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.042 г (52%).

LCMS m/z (M+H): 496 (M-Boc).

Пример 50.

Синтез (R)-4-((6-(2-амино-3-метилбутаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274127

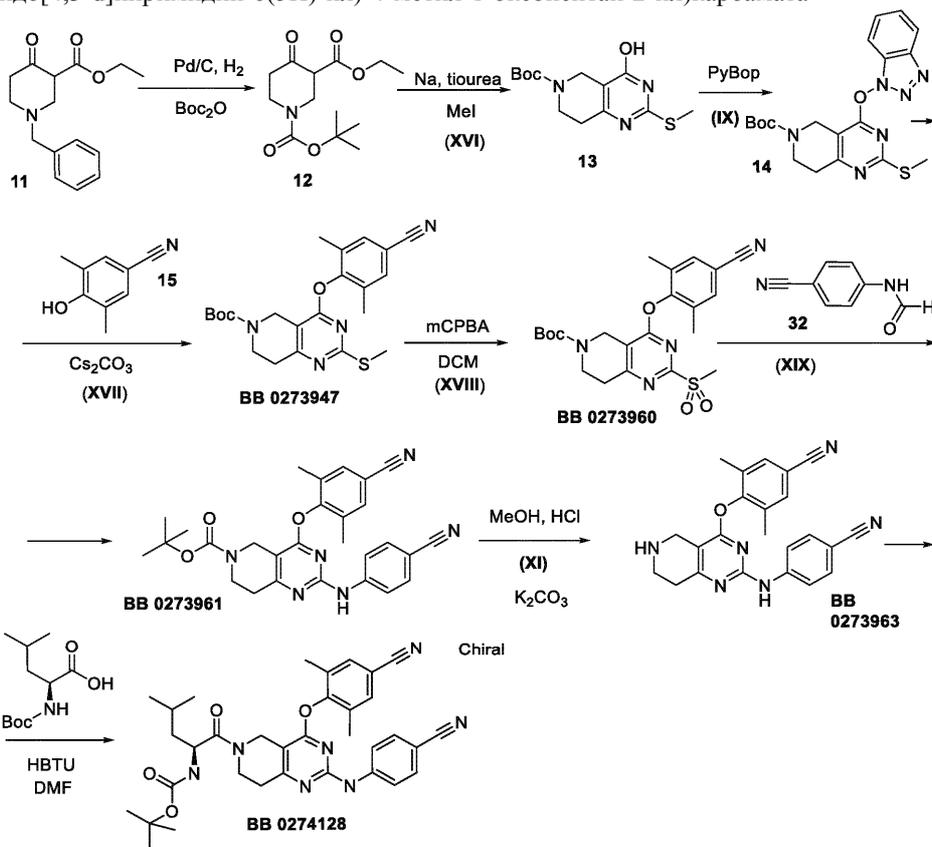
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.36-1.48 (м, 2H), 1.53-1.86 (м, 4H), 2.08-2.22 (с, 6H), 3.02-3.29 (м, 2H), 3.75-4.08 (м, 2H), 4.51-5.06 (м, 4H), 5.30 (с, 1H), 7.31-7.45 (м, 4H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.038 г (92%).

LCMS m/z (M+H): 496.

Пример 51.

Синтез (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата

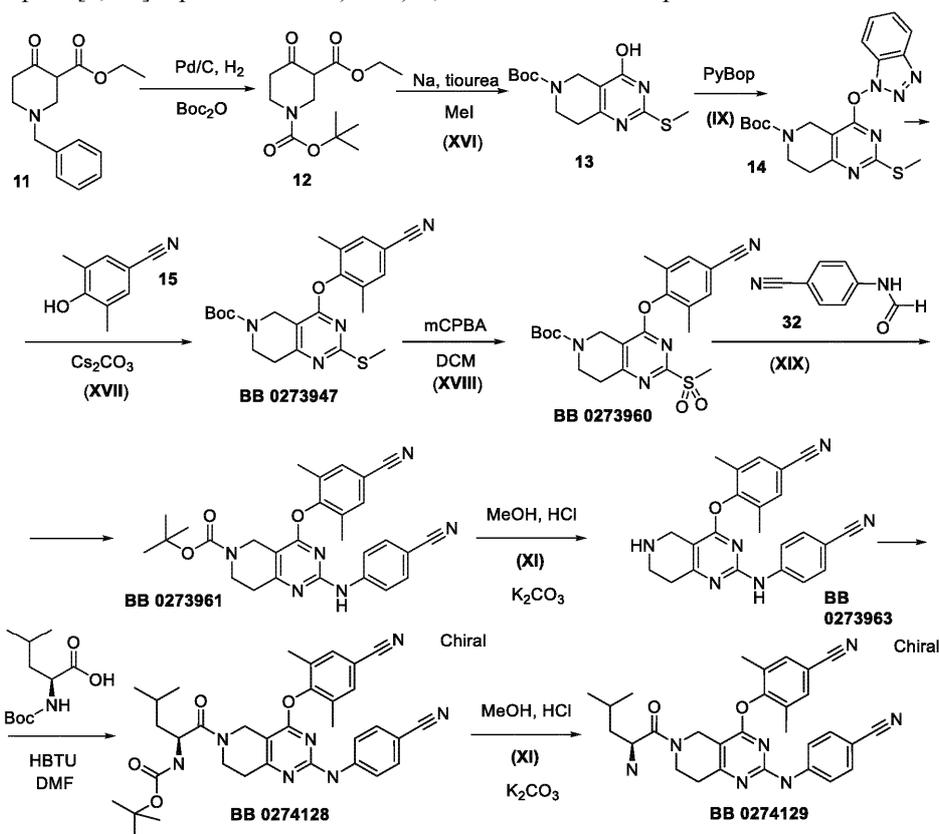


BB 0274128

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.88-1.13 (м, 6H), 1.35- 1.48 (м, 9H), 1.58 (д, J=1.4 Гц, 2H), 2.16 (с, 6H), 2.99-3.26 (м, 1H), 3.72-4.27 (м, 2H), 4.64-4.98 (м, 3H), 5.30 (с, 1H), 7.33-7.45 (м, 4H), 7.45-7.56 (м, 2H).
 Массовый выход - 0.064 г (56%).
 LCMS m/z (M+H): 510 (M-Boc).

Пример 52.

Синтез (S)-4-((6-(2-амино-4-метилпентаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274129

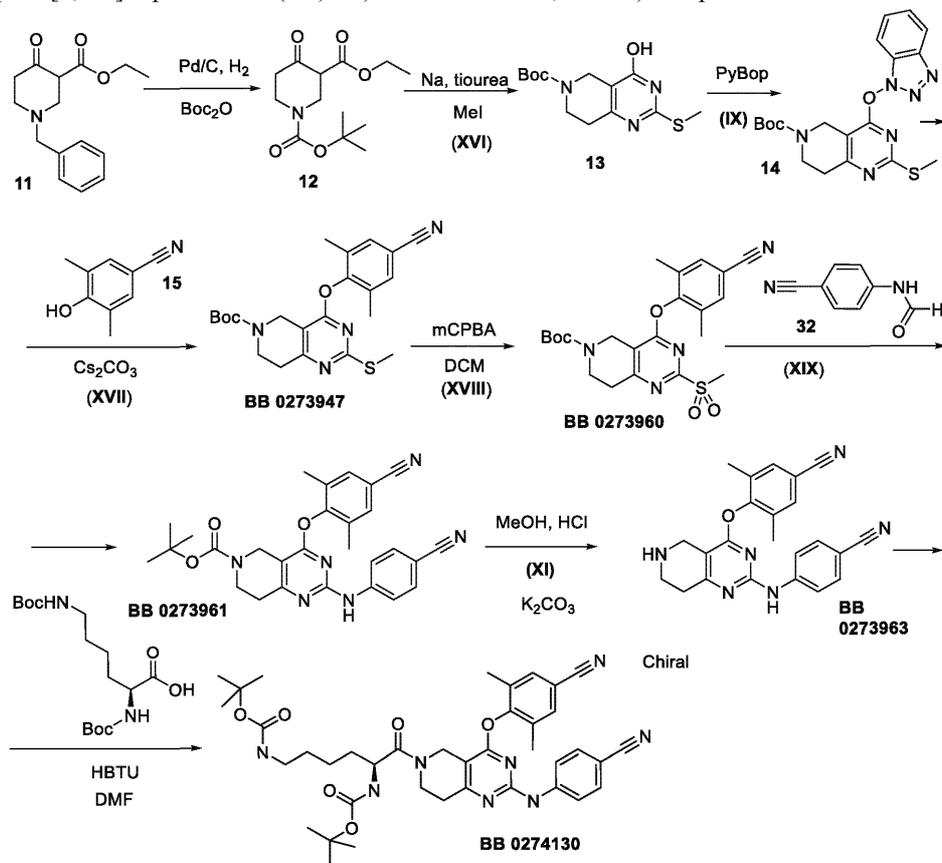
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.82-0.99 (м, 6H), 1.49-1.86 (м, 3H), 2.12 (с, 6H), 2.71-3.11 (м, 2H), 3.65-4.11 (м, 2H), 4.70 (с, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 8.28 (уш.с., 2H)

Массовый выход - 0.060 г (90%).

LCMS m/z (M+H):510.

Пример 53.

Синтез (S)-ди-трет-бутил (6-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-6-оксогоксан-1,5-диил)дикарбамата



BB 0274130

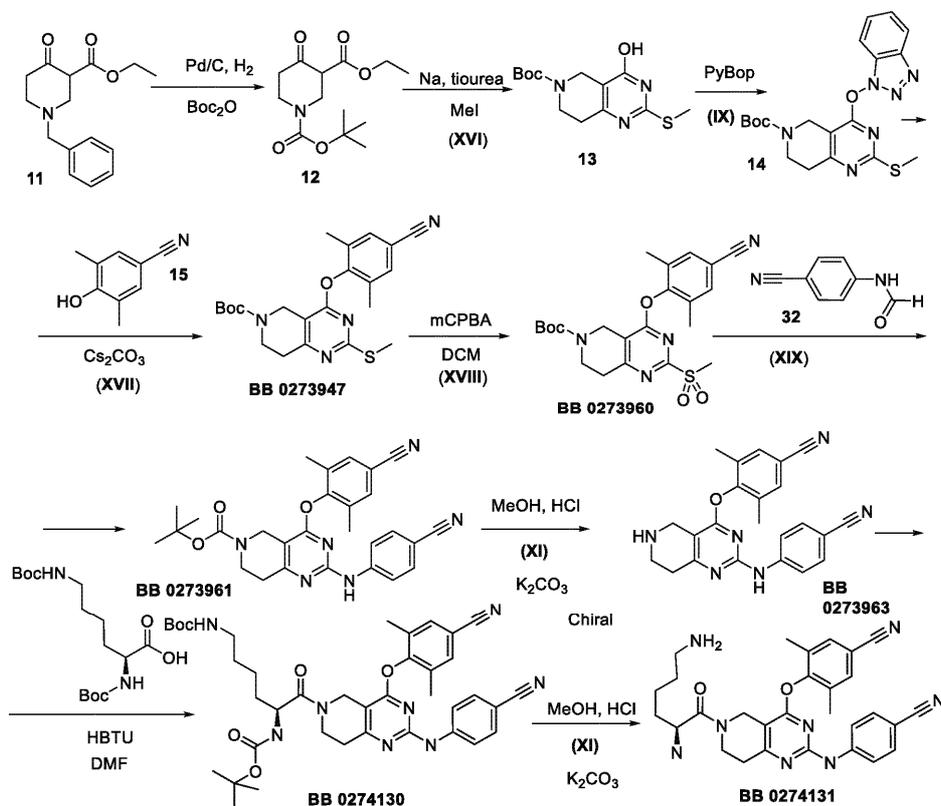
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.22-1.76 (м, 22H), 1.70-1.87 (м, 2H), 2.13 (с, 6H), 2.62-2.80 (м, 2H), 2.84-3.12 (м, 2H), 3.75-3.88 (м, 2H), 4.50-4.60 (м, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.80 (с, 2H), 8.02-8.14 (м, 2H), 8.34-8.38 (м, 3H).

Массовый выход - 0.022 г (18%).

LCMS m/z (M+H): 525 (M-2Boc).

Пример 54.

Синтез (S)-4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2,6-диаминогексаноил)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274131

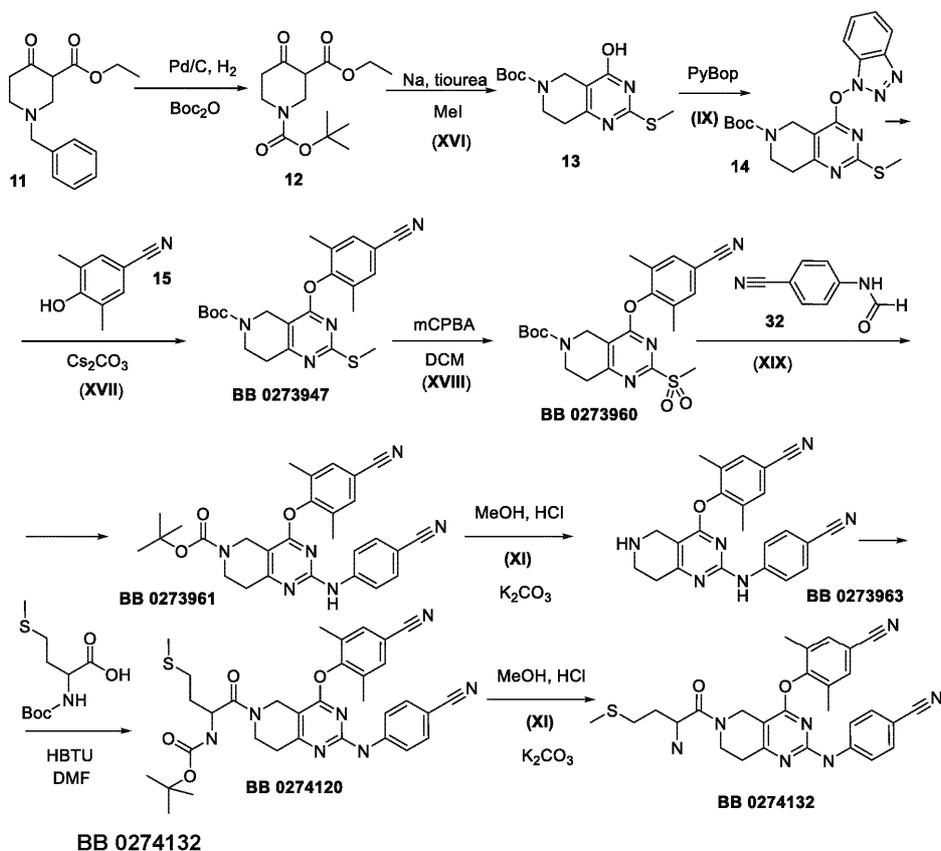
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.30-1.66 (м, 4H), 1.71-1.85 (м, 2H), 2.12 (с, 6H), 2.63-2.79 (м, 2H), 2.85-3.09 (м, 2H), 3.77-4.04 (м, 2H), 4.53-4.59 (м, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 8.01-8.14 (м, 3H), 8.36-8.40 (м, 3H).

Массовый выход - 0.018 г (85%).

LCMS m/z (M+H): 525.

Пример 55.

Синтез (S)-4-((6-(2-амино-4-(метилтио)бутаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



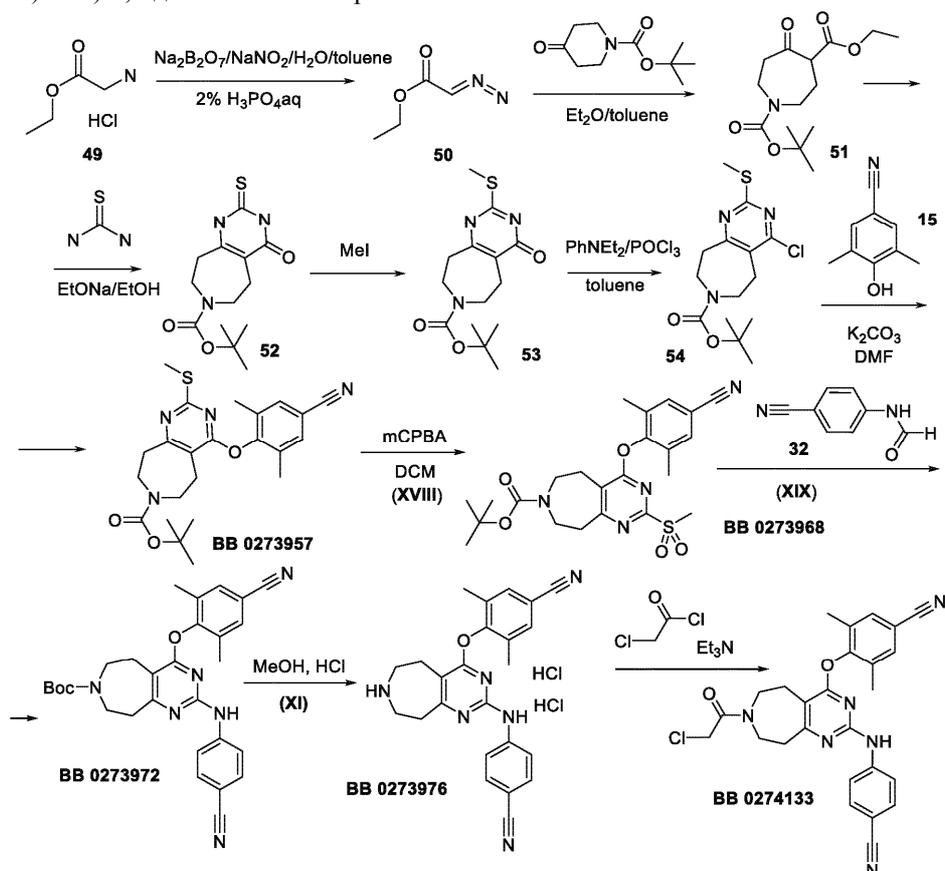
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.08 (с, 3H), 2.15 (уш.с., 6H), 2.51-2.73 (м, 2H), 2.80-3.07 (м, 2H), 3.79-4.08 (м, 2H), 4.47-4.57 (м, 2H), 4.81-5.01 (м, 2H), 7.46 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 8.40 (уш.с., 2H).

Массовый выход - 0.076 г (82%).

LCMS m/z (M+H): 528.

Пример 56.

Синтез 4-((7-(2-хлорацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила

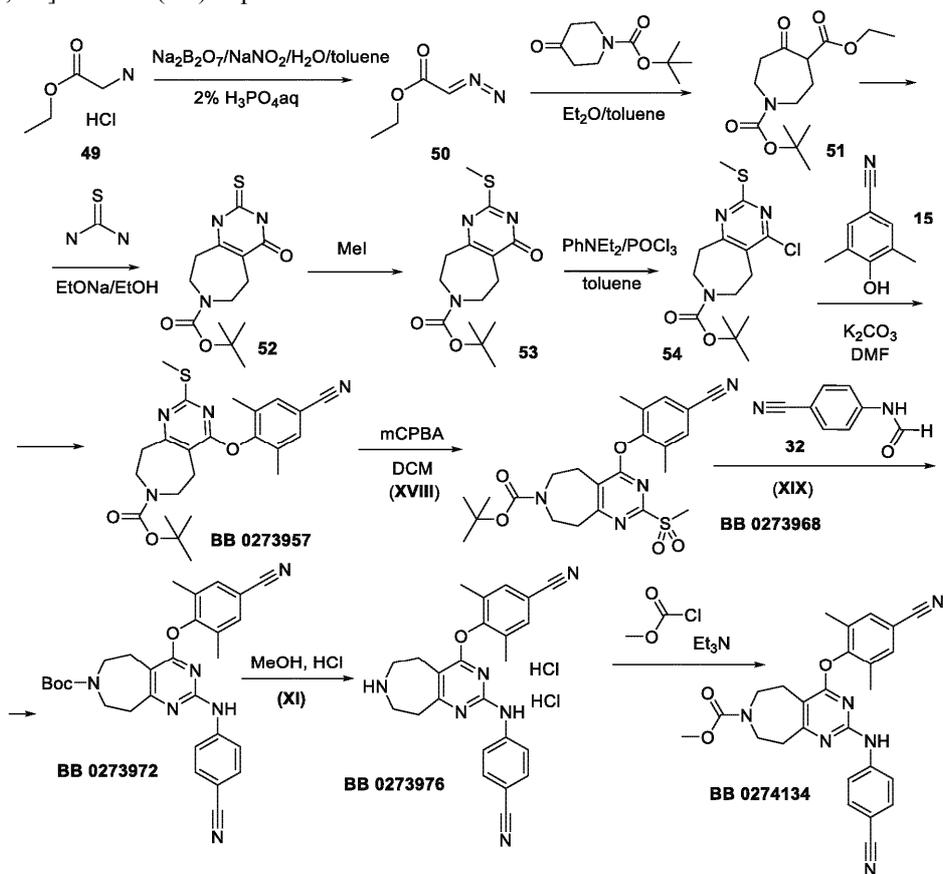


BB 0274133

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.10 (с, 6H), 3.02 (уш.с., 2H), 3.13 (уш.с., 2H), 3.75 (уш.с., 4H), 4.49 (уш.с., 2H), 7.42 (уш.с., 4H), 7.78 (уш.с., 2H), 10.06 (уш.с., 1H). Массовый выход - 0.045 г (57%).
LCMS m/z (M+H): 487.

Пример 57.

Синтез метил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-карбоксилата

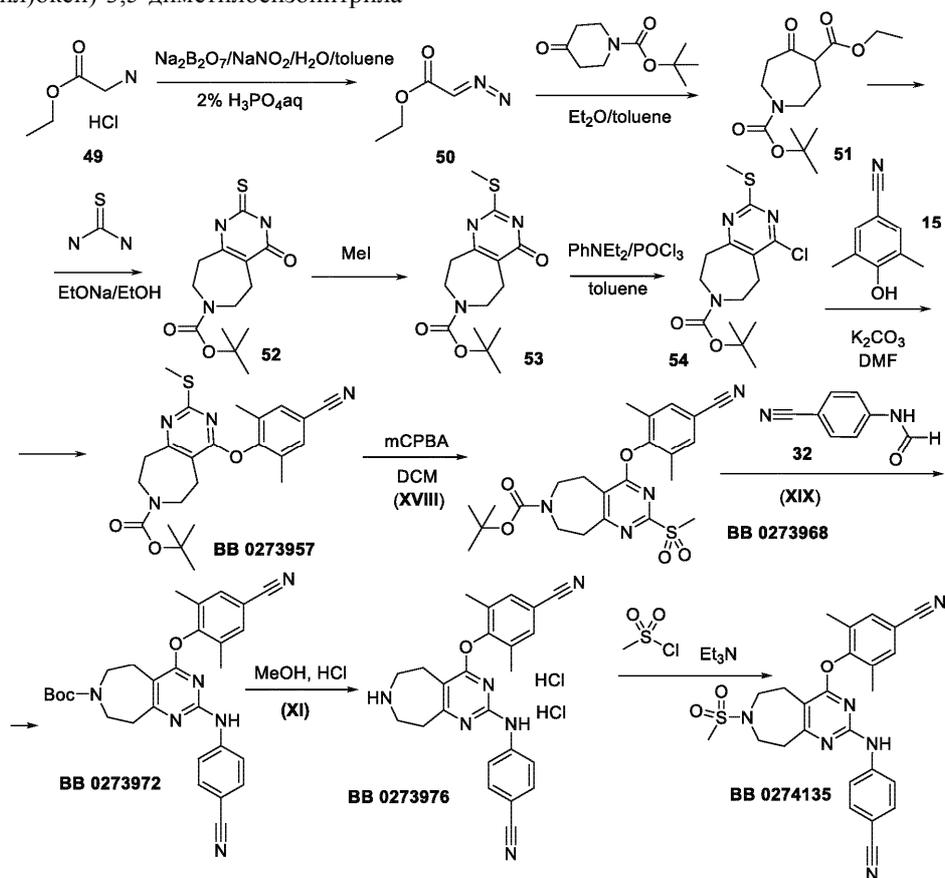


BB 0274134

 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.09 (с, 6H), 3.03 (уш.с., 4H), 3.64 (с, 7H), 7.41 (с, 4H), 7.77 (с, 2H), 10.06 (с, 1H).Массовый выход - 0.095 г (82%). LCMS m/z (M+H): 469.

Пример 58.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила

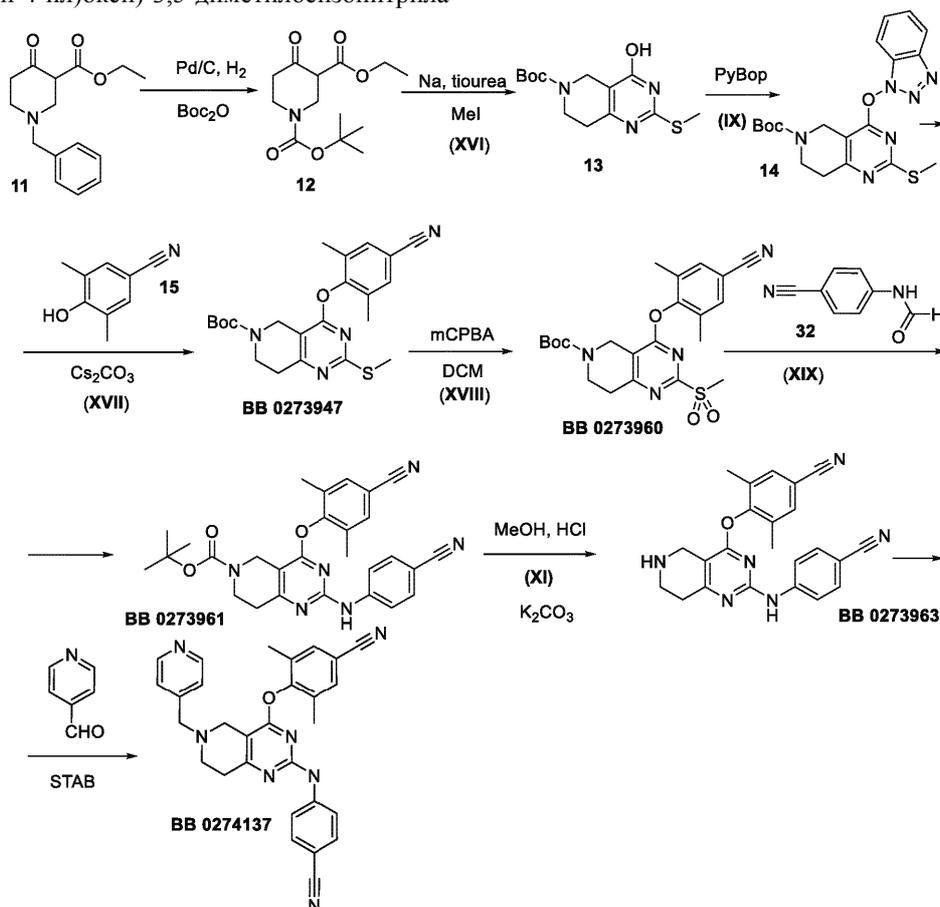


BB 0274135

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.10 (уш.с., 6H), 2.94 (с, 3H), 3.02-3.20 (м, 4H), 3.40-3.59 (м, 4H), 7.42 (с, 4H), 7.78 (с, 2H), 10.09 (с, 1H). Массовый выход - 0.08 г (75%). LCMS m/z (M+H): 489.

Пример 59.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила

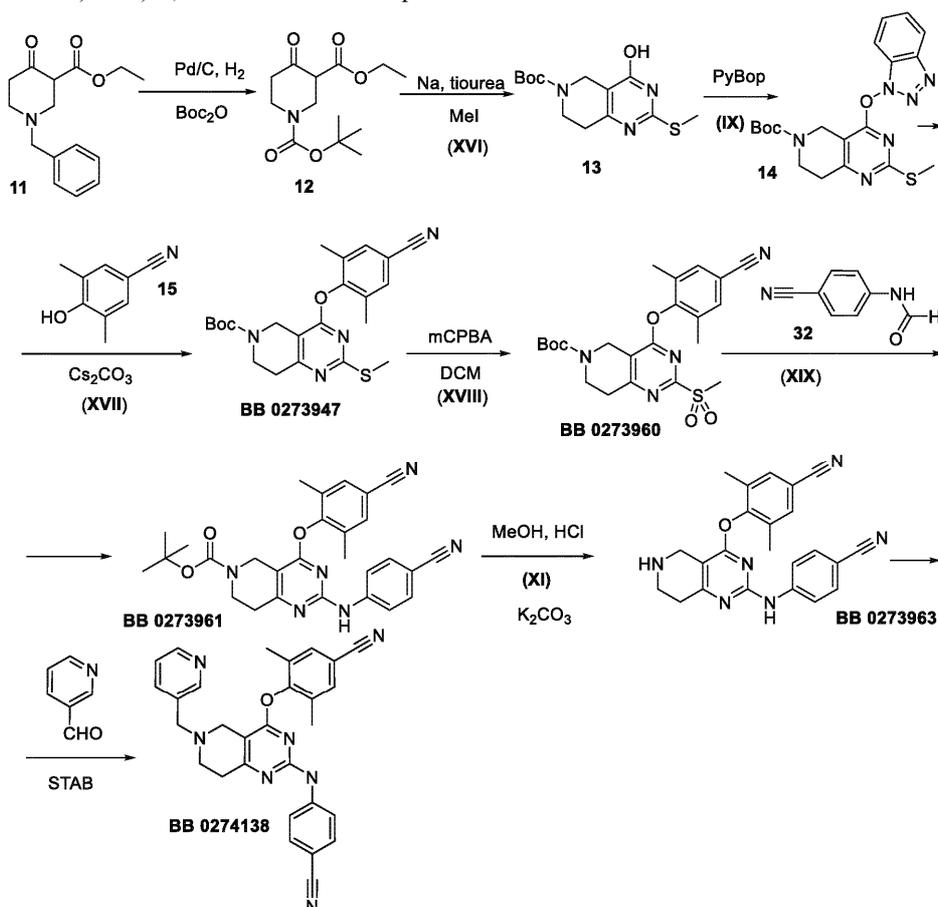


BB 0274137

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.12 (с, 6H), 2.90 (дд, $J=15.1$ Гц, 4.8 Гц, 4H), 3.71 (с, 2H), 3.81 (с, 2H), 7.31-7.41 (м, 6H), 7.45 (с, 2H), 8.58-8.60 (м, 2H). Массовый выход - 0.026 г (38%). LCMS m/z (M+H): 488.

Пример 60.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274138

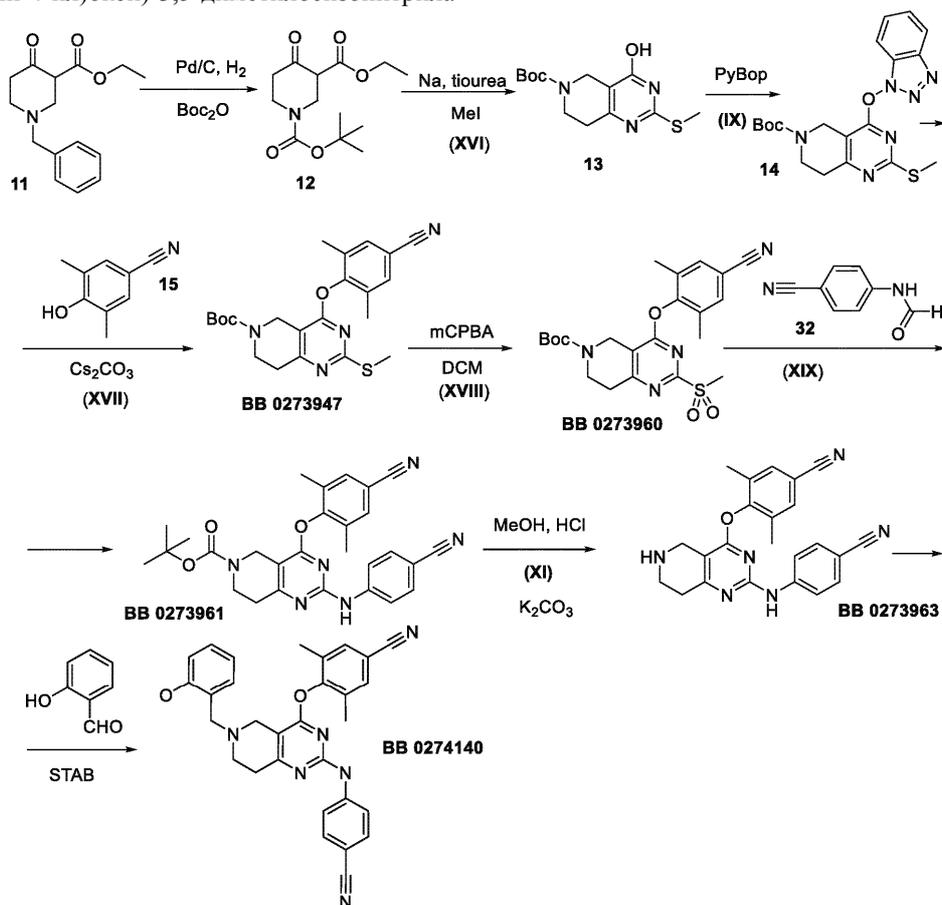
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.12 (с, 6H), 2.80-3.00 (м, 4H), 3.71 (с, 2H), 3.81 (с, 2H), 7.28-7.41 (м, 4H), 7.46 (с, 2H), 7.50 (дд, $J=7.9$ Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.77 (д, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.19 (дт, $J=7.9$ Гц, 1.9 Гц, 1H), 8.53-8.68 (м, 1H).

Массовый выход - 0.030 г (40%).

LCMS m/z (M+H): 488.

Пример 61.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-гидроксибензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274140

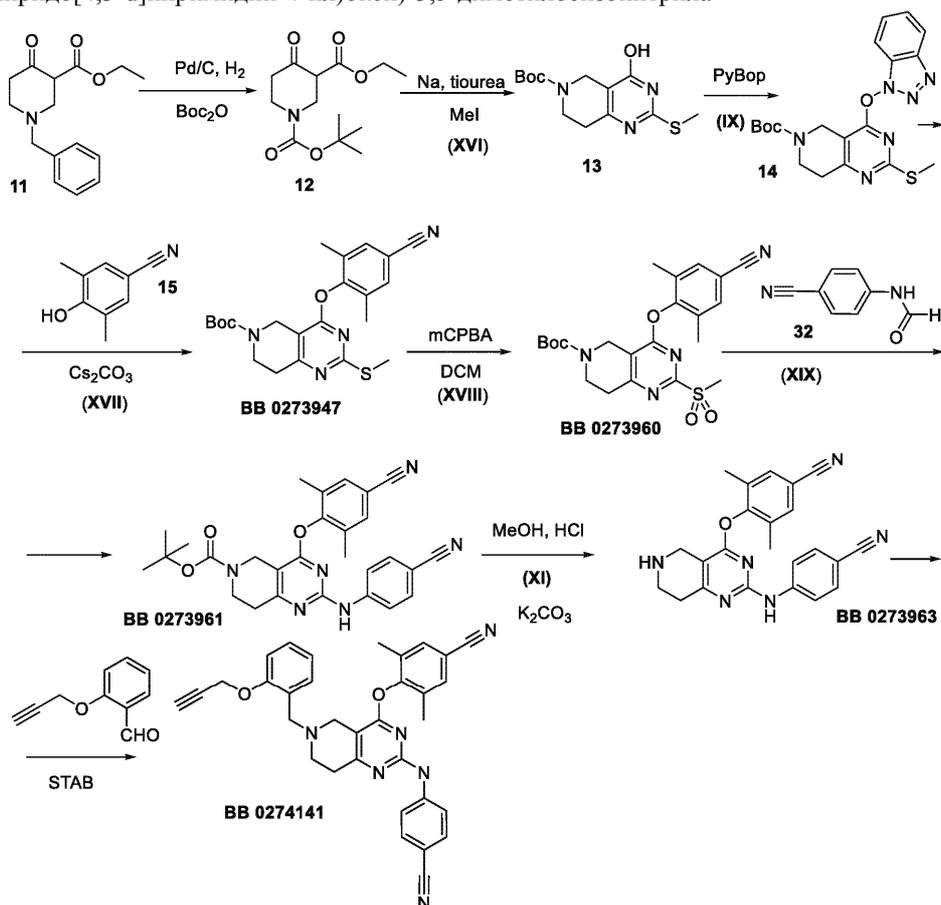
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.14 (с, 6H), 3.00 (д, $J=6.6$ Гц, 4 H), 3.83 (уш.с., 2H), 4.01 (с, 2H), 6.83-6.92 (м, 2H), 7.02-7.11 (м, 2H), 7.33-7.38 (м, 2H), 7.39-7.44 (м, 2H), 7.47 (с, 2H).

Массовый выход - 0.033 г (41%).

LCMS m/z (M+H): 503.

Пример 62.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(проп-2-ин-1-илокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274141

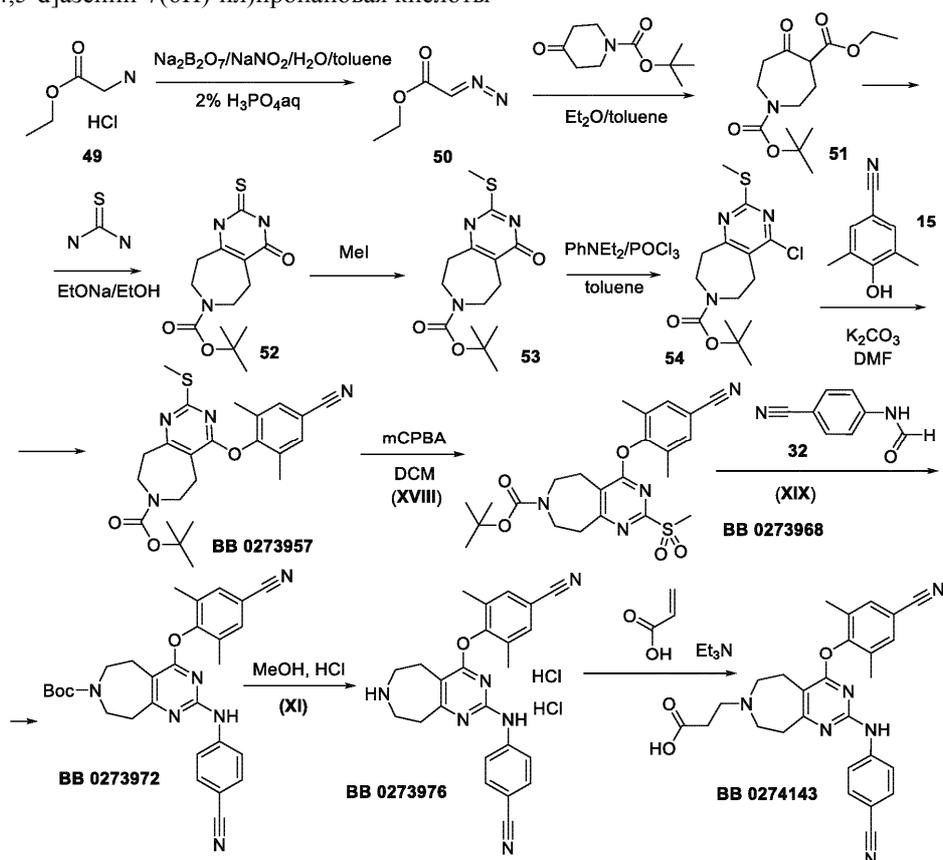
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 2.13 (с, 6H), 2.51 (дт, J=10.6 Гц, 2.4 Гц, 2H), 2.90 (с, 4H), 3.78 (с, 2H), 3.87 (с, 2H), 4.75 (дд, J=8.3 Гц, 2.4 Гц, 2H), 6.95-7.07 (м, 2H), 7.25-7.33 (м, 4H), 7.33-7.38 (м, 2H), 7.45 (с, 2H).

Массовый выход - 0.062 г (70%).

LCMS m/z (M+H): 541.

Пример 63.

Синтез 3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-ил)пропановая кислоты



BB 0274143

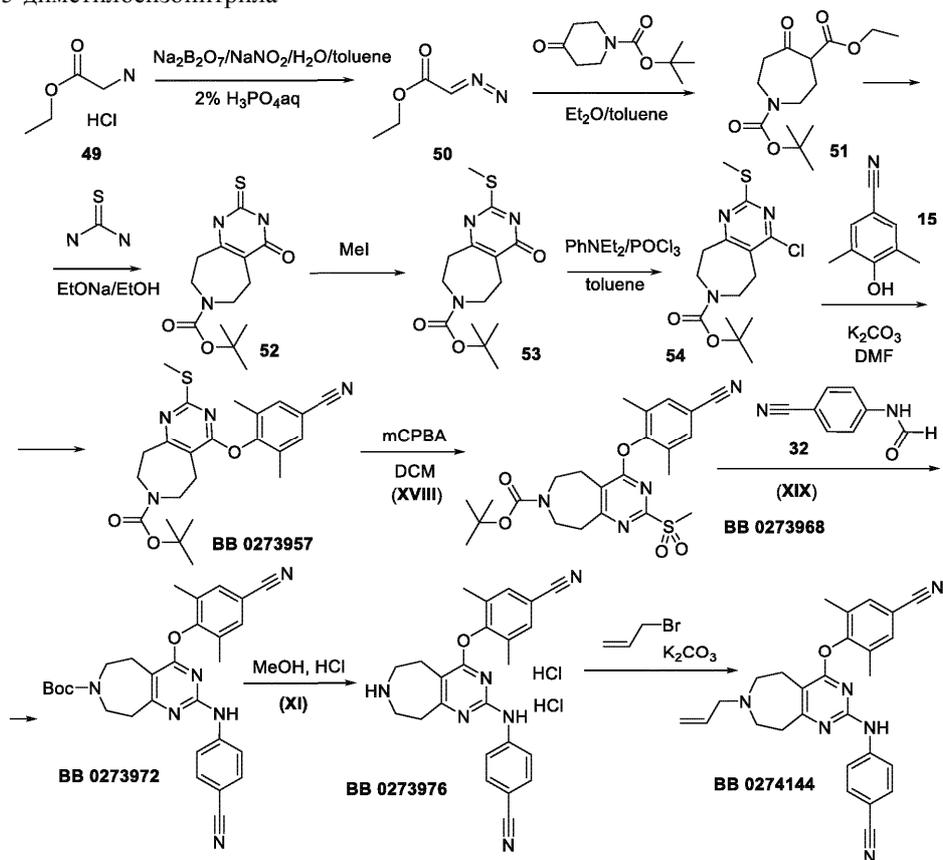
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.01-2.22 (м, 6H), 2.60-2.82 (м, 2H), 3.16 (уш.с., 10H), 7.43 (уш.с., 4H), 7.79 (с, 2H), 10.09 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.09 г (33%).

LCMS m/z (M+H): 483.

Пример 64.

Синтез 4-((7-аллил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274144

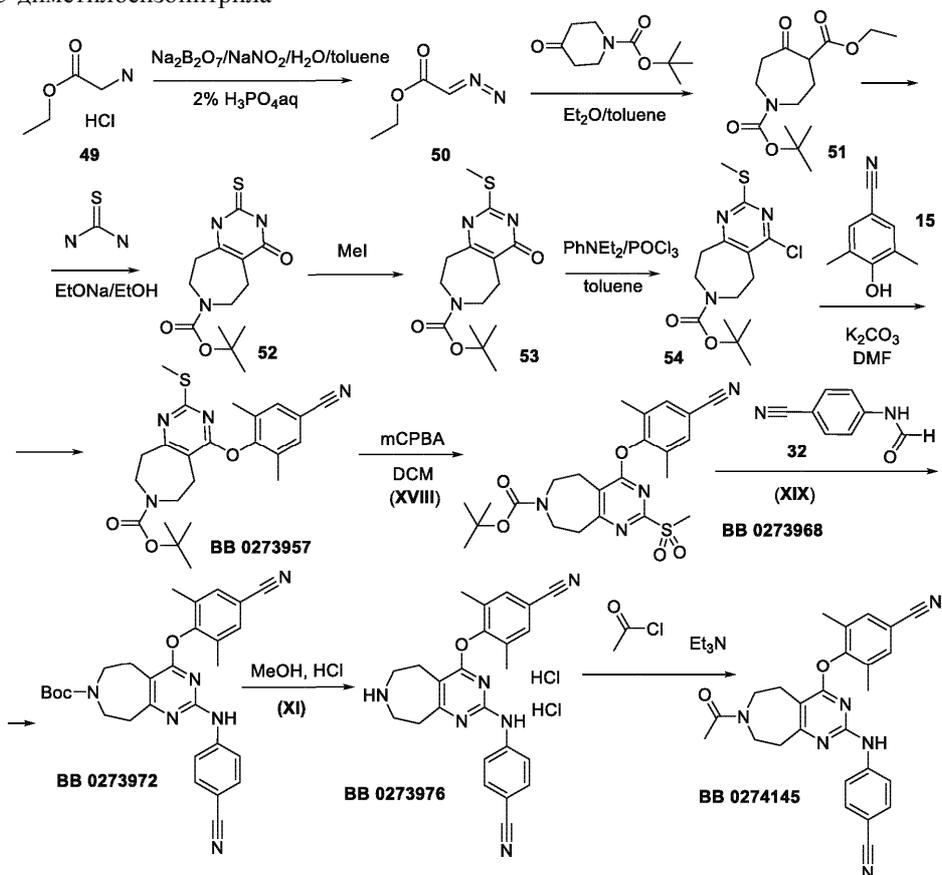
 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.15 (с, 6H), 2.61-2.81 (м, 4H), 3.07 (уш.с., 4H), 3.19 (д, $J=6.2$ Гц, 2H), 5.15-5.29 (м, 2H), 5.82-6.03 (м, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.28-7.33 (м, 2H), 7.34-7.41 (м, 2H), 7.48 (с, 2H).

Массовый выход - 0.011 г (17%).

LCMS m/z (M+H): 451.

Пример 65.

Синтез 4-((7-ацетил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила

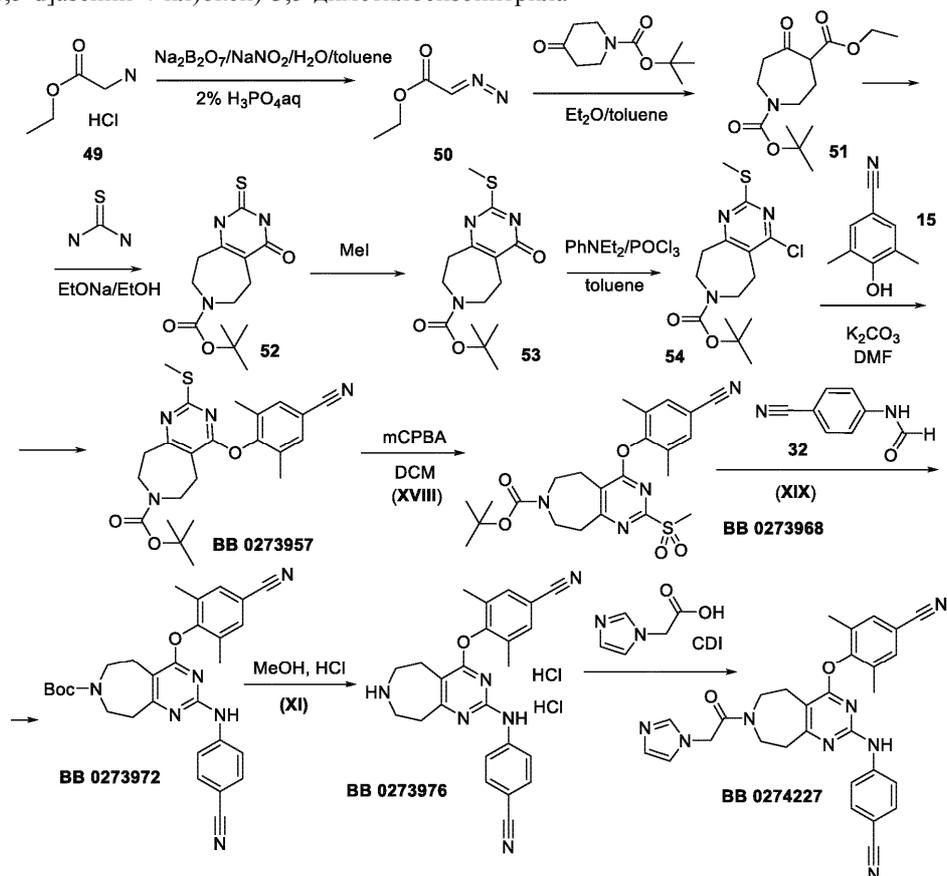


BB 0274145

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.10 (уш.с., 9H), 2.98 (уш.с., 2H), 3.09 (уш.с., 2H), 3.70 (уш.с., 4H), 7.41 (уш.с., 4H), 7.78 (уш.с., 2H), 10.06 (уш.с., 1H). Массовый выход - 0.074 г (69%). LCMS m/z (M+H): 453.

Пример 66.

Синтез 4-((7-(2-(1H-имидазол-1-ил)ацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274227

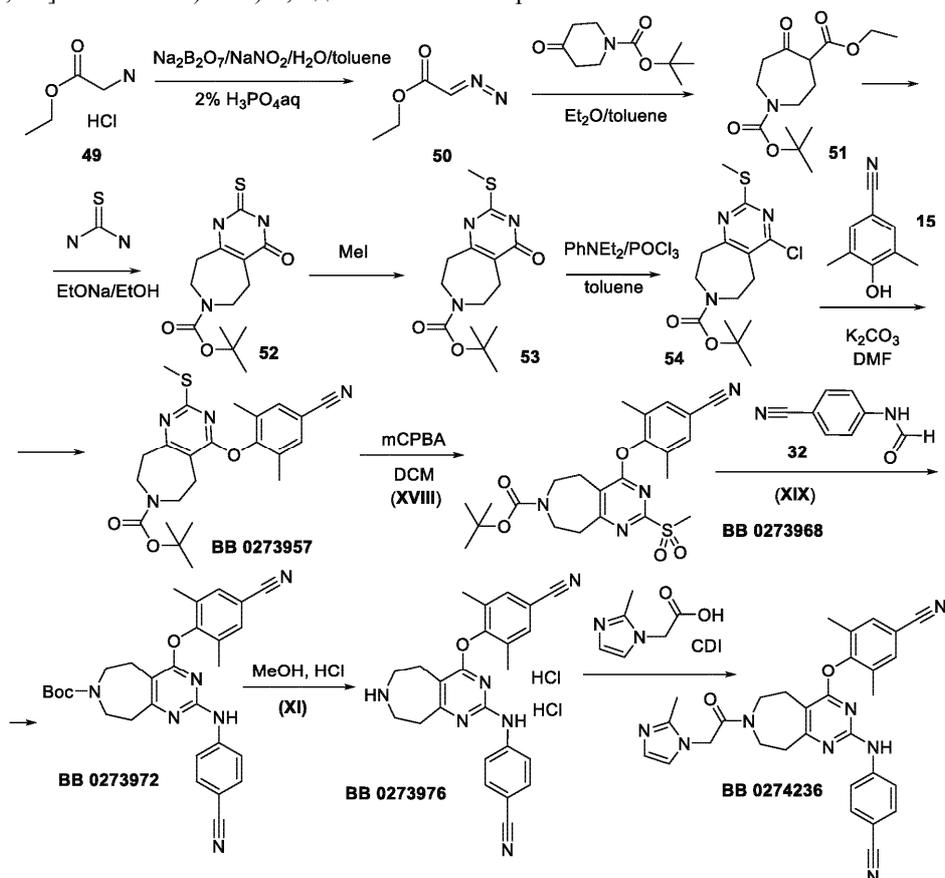
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.11 (д, $J=10.2$ Гц, 6H), 3.03 (уш.с., 2H), 3.17 (уш.с., 2H), 3.76 (уш.с., 4H), 5.13 (д, $J=6.1$ Гц, 2H), 6.90 (уш.с., 1H), 7.10 (д, $J=7.40$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J=5.8$ Гц, 4H), 7.61 (д, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J=6.7$ Гц, 2H), 10.08 (уш.с., 1H).

Массовый выход - 0.011 г (21%).

LCMS m/z (M+H):519.

Пример 67.

Синтез 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-(метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0274236

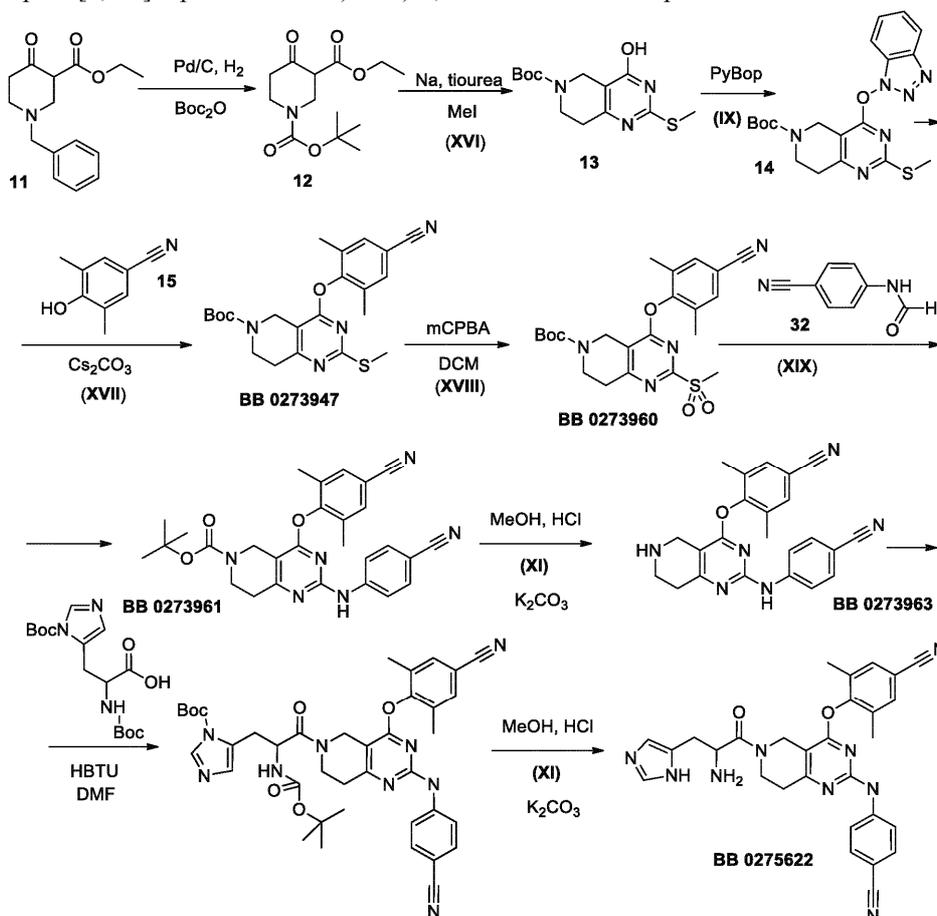
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 2.00-2.23 (м, 9H), 2.92-3.25 (м, 4H), 3.77 (уш.с., 4H), 5.02 (д, $J=13.0$ Гц, 2H), 6.69 (д, $J=5.2$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J=11.4$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J=6.8$ Гц, 4H), 7.79 (д, $J=7.5$ Гц, 2H), 10.08 (уш.с., 1H).

M = 0.038 г (41%).

LCMS m/z (M+H): 533.

Пример 68.

Синтез 4-((6-(2-амино-3-(1H-имидазол-5-ил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила



BB 0275622

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.42 (с, 5H), 2.51-2.68 (м, 1H), 2.73-2.92 (м, 1H), 3.01-3.30 (м, 2H), 3.74-3.96 (м, 2H), 4.05-4.33 (м, 1H), 4.61-4.77 (м, 1H), 4.82-4.97 (м, 1H), 6.94 (д, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.37 (с, 2H), 7.47 (дд, $J=4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.63 (д, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.83 (д, 2H).

M = 0.006 г (33%).

LCMS m/z (M+H): 535.

Оценку подавления репродукции ВИЧ/защиты клеток человека исследуемыми препаратами от ВИЧ проводили путем определения изменения концентрации живых клеток в экспериментальных лунках с клетками МТ-4, инфицированных ВИЧ-1, а также по продукции вирусного белка р24 при добавлении разных концентраций соединений по п.1.

Противовирусная активность препаратов определялась по отношению к ВИЧ-1 субтипа А штамм 12RU 69831 при инфицировании культуры клеток постоянной дозой вируса, соответствующей 300 CCID₅₀.

Результаты определения IC_{50} соединений по п.1 приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования активности соединений по п.1 в отношении вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 субтип А

Соединение	Активность в отношении штамма ВИЧ-1 12RU 69831 (субтип А), μM	Соединение	Активность в отношении штамма ВИЧ-1 12RU 69831 (субтип А), μM
BB0273459	74.3452	BB0274138	0.00676
BB0274100	33.7972	BB0274140	27.8330
BB0274101	8.80281	BB0274141	173.752
BB0274102	0.00341	BB0274143	0.71014
BB0274103	228.260	BB0274144	1.62971
BB0274111	533.088	BB0274145	1.68874
BB0274118	0.32442	BB0274227	0.01252
BB0274119	102.739	BB0274236	0.04878
BB0274120	108.280	BB0273774	223.844
BB0274121	18.7265	BB0273775	295.399
BB0274122	18.9274	BB0273892	1223.77
BB0274123	2.06611	BB0273943	346.303
BB0274124	342.424	BB0273961	42.2535
BB0274125	82.1428	BB0273963	7.55667
BB0274126	45.3020	BB0273964	0.14526
BB0274127	12.0967	BB0273965	1.73077
BB0274128	113.114	BB0273969	10683.7
BB0274129	1.03921	BB0273972	117.416
BB0274130	240.000	BB0273976	0.00583
BB0274131	0.66666	BB0274009	290.502
BB0274132	0.90909	BB0274010	0.06201
BB0274133	10.4722	BB0274011	27.1318
BB0274134	0.09594	BB0274012	5.81395
BB0274135	6.13496	BB0274014	5.97609
BB0274137	0.00799	BB0274065	41.118
BB0274015	29.8805	BB0274072	4.065
BB0274016	4880.48	BB0274073	57.425
BB0274021	0.01022	BB0274074	83.333
BB0274025	3215.43	BB0274075	5.802
BB0274026	0.36398	BB0274080	0.414
BB0274027	37.037	BB0274095	11.333
BB0274028	16.194	BB0274097	663.967
BB0274051	0.00552	BB0274098	0.046
BB0274052	0.12745	BB0274099	0.152
BB0274063	230.263	BB0275622	0.032
BB0274064	493.421	BB0274239	359.0485
		BB0274312	34.823
		BB0274337	204.938

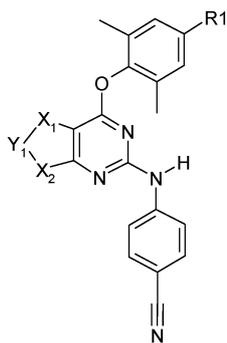
Признаки, заявленные в описании изобретения или в пунктах формулы изобретения, выраженные в специальных формах и в терминах для осуществления заявленной функции или метода или способа для достижения заявленного результата, можно использовать отдельно или в любой комбинации таких признаков для осуществления изобретения в его различных формах.

Настоящее изобретение описано со ссылкой на иллюстрации и примеры с целью пояснения и понимания сущности изобретения. Для специалиста в данной области представляется очевидным, что в пределах объема и заявленных пунктов формулы изобретения возможны различные изменения и модификации. Следовательно, подразумевается, что описание заявки лишь иллюстрирует изобретение и не ограничивает его объем. Объем изобретения определяется со ссылкой на заявленные пункты формулы изобретения, включая весь объем эквивалентов, на который претендуют указанные пункты.

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитированные в описании, включены в текст заявки в качестве ссылки в полном объеме в каждом случае в той же степени, как, если бы каждый патент, патентная заявка и публикация цитировались отдельно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I

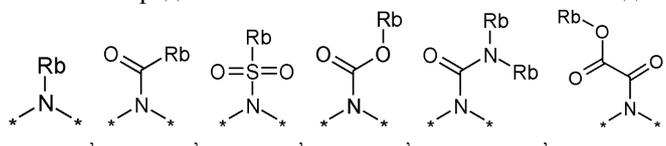


(1),

где R1 выбирается независимо и представляет собой H, CN, CN-CH=CH-, C=O, CH=CH-COOH, замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O; аминокарбонил; NH₂; замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил; галоген; NHR⁹; NR⁹R¹⁰; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкенил; замещенный или незамещенный C₂₋₆алкинил;

X₁, X₂ представляют собой (CH₂)_n, причем n выбирается независимо для X₁, X₂;

Y₁ выбирается независимо и представляет собой -O- или заместители вида:



Rb выбирается независимо и представляет собой -H, циано, аминокарбонил, замещенный или незамещенный -C₁₋₆-алкил, замещенный или незамещенный -C₂₋₆-алкенил, замещенный или незамещенный -C₂₋₆-алкинил, замещенный или незамещенный -C₆-арил, замещенный или незамещенный 4-6-членный-гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O; замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, R⁷,

где Rb может быть присоединен к остальной части молекулы через линкер (CH₂)_n,

R⁷ представляет собой C₃-циклоалкил;

каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой водород; циано, C₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилкарбонил; amino; где каждая из упомянутых выше C₁₋₆алкильных групп может быть необязательно замещена гидроксидом;

где заместители R₁, R_b каждый независимо выбирается из группы, включающей COO-изобутил; OH; CN; NH₂; C₁₋₄алкокси; C₁₋₄алкил; 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы S, N и O, при этом указанный гетероарил незамещен или замещен C₁₋₆алкилом; VOC; COOH; C₆-арил, возможно замещенный OH или OCH₂C≡CH; 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O; галоген;

n может принимать значения от 1 до 3,

или его фармацевтически приемлемая соль, или изотопы.

2. Соединение по п.1, где R1 выбирается независимо и представляет собой H, CN, CN-CH=CH, C=O, CH=CH-COOH, 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O; Rb выбирается независимо и представляет собой:

-H, замещенный или незамещенный -C₁₋₆-алкил, или незамещенный -C₂₋₆-алкенил, замещенный или незамещенный -C₆-арил, замещенный или незамещенный -5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, замещенный или незамещенный 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и/или O, где указанные заместители Rb каждый независимо выбирается из группы, включающей:

COO-трет-бутил; NH₂; C₁₋₄алкокси; 4-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы N и O, при этом указанный гетероарил незамещен или замещен C₁₋₆алкилом; VOC; COOH; остальные радикалы являются такими, как определено в п.1.

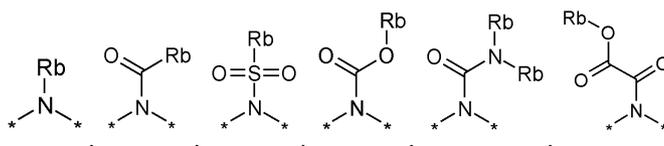
3. Соединение по п.1, в котором R1 выбирается независимо и представляет собой H, -CN, -CH=CH-CN, -C=O или -CH=CH-COOH.

4. Соединение по п.1, в котором R1 выбирается независимо и представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома O.

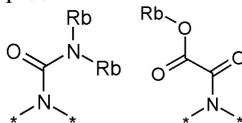
5. Соединение по п.3, в котором R1 представляет собой оксетан.

6. Соединение по п.1, в котором Y₁ представляет собой -O-.

7. Соединение по п.1, в котором Y₁ представляет собой заместители вида:



8. Соединение по п.1, в котором Y_1 представляет собой заместители вида:



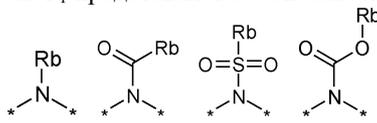
9. Соединение по п.1, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный метил, этил, пропил, н-пропил, изопропил, бутил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил или пентил, где заместители являются такими, как определено в п.1.

10. Соединение по п.1, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный фенил, где заместители являются такими, как определено в п.1.

11. Соединение по п.1, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, изобензофуранил, бензимидазолил, фуран, где заместители являются такими, как определено в п.1.

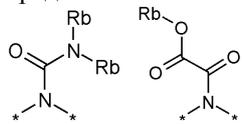
12. Соединение по п.1, в котором Rb представляет собой замещенный или незамещенный пиперидин, азетидин, морфолин, тетрагидропиран.

13. Соединение по п.1, в котором Y_1 представляет собой заместители вида:



a Rb представляет собой замещенный или незамещенный -5-6-членный-гетероарил или гетероцикл, содержащие от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и/или O, где заместители определены в п.1.

14. Соединение по п.1, в котором Y_1 представляет собой заместители вида:



a Rb представляет собой замещенный или незамещенный - C_6 -арил, 5-6-членный гетероарил, где заместители определены в п.1.

15. Соединение, выбранное из:

- 4-((4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила;
- 4-(2,6-диметилфенокси)-N-(пиперидин-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-амин;
- этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты;
- этиловый эфир 4-(((6-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензойной кислоты;
- 4-(((7-бензил-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)метил)бензонитрила;
- N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-5,6,7,8-тетрагидрохинозолин-2-амин;
- N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-(2,6-диметилфенокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-амин;
- 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила;
- трет-бутил 4-(4-(1,3-диоксалан-2-ил)-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-карбоксилата;
- трет-бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-карбоксилата;
- трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата;
- 4-((2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(метилсульфонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 этил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-карбоксилата;
 (Е)-3-(4-((7-(трет-бутоксикарбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилфенил)акриловой кислоты;
 трет-бутил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 2-((4-цианофенил)амино)-4-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенокси)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-пиколиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-изоникотиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-никотиноил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-2-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-3-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиридин-4-илметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 4-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-ил)пиперидин-1-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(пиперидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((6-(2-аминоацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-[2-(морфолин-4-ил)ацетил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(циклопропанкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-(морфолин-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-({2-[(4-цианофенил)амино]-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (S)-трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(5-метилфуран-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(4-гидроксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(1-метоксипропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]

d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 2-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пирролидин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((6-(азетидин-3-карбонил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиразин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата;
 (S)-4-((6-(2-аминопропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата;
 (S)-4-((6-(2-амино-3-фенилпропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-морфолиноэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата;
 трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамата;
 4-({6-[2-амино-3-(1H-имидазол-5-ил)пропаноил]-2-[(4-цианофенил)амино]-5H,6H,7H,8H-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил}окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((6-(2-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 трет-бутил 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;
 (R)-4-((6-(2-амино-3-гидроксипропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата;
 (S)-4-((6-(2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (R)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата;
 (R)-4-((6-(2-амино-3-метилбутаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (S)-трет-бутил (1-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата;
 (S)-4-((6-(2-амино-4-метилпентаноил)-2-((4-цианофенил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 (S)-ди-трет-бутил (6-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-6-оксогексан-1,5-диил)дикарбамата;
 (S)-4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2,6-диаминогексаноил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((7-(2-хлорацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 метил 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-(4-(4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6H)-карбоксилата;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(пиридин-3-илметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-гидроксибензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
 4-((2-((4-цианофенил)амино)-6-(2-(проп-2-ин-1-илокси)бензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;

- 3-(4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-((4-цианофенил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7(6Н)-ил)пропановой кислоты;
- 4-((7-аллил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((7-ацетил-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((7-(2-(1Н-имидазол-1-ил)ацетил)-2-((4-цианофенил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-((2-((4-цианофенил)амино)-7-(2-(метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-d]азепин-4-ил)окси)-3,5-диметилбензонитрила;
- 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[4,3-d]пиримидин-6-сульфонамида;
- метил 2-{2-[(4-цианофенил)амино]-4-(4-формил-2,6-диметилфенокси)-5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиримидо[4,5-d]азепин-7-ил}-2-оксоацетата;
- 4-(4-циано-2,6-диметилфенокси)-2-[(4-цианофенил)амино]-N-(оксан-4-ил)-4аН,5Н,6Н,7Н,8Н,8аН-пиридо [4,3-d]пиримидин-6-карбоксамид.
16. Соединение по любому из пп.1-15, которое включает по меньшей мере один изотоп.
17. Соединение по любому из пп.1-15 в форме фармацевтически приемлемой соли с противоионами, такими как галогениды, гидроксиды, карбоксилаты, сульфаты.
18. Применение соединения по любому из пп.1-17 в качестве ингибитора обратной транскриптазы.
19. Применение соединения по любому из пп.1-17 в качестве лекарственного средства, обладающего противовирусной активностью в отношении ВИЧ.
20. Применение соединения по любому из пп.1-17 для получения лекарственного средства, обладающего противовирусной активностью в отношении ВИЧ.
21. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью в отношении обратной транскриптазы, включающая соединение по любому из пп.1-15 в терапевтически эффективном количестве и по меньшей мере один носитель, эксципиент или разбавитель.
22. Фармацевтическая композиция по п.21 для лечения или профилактики ВИЧ.
23. Фармацевтическая композиция по п.21, обладающая активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, дополнительно содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.
24. Фармацевтическая композиция по п.21, обладающая активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ содержит по меньшей мере одну мутацию по сравнению с ВИЧ дикого типа.
25. Фармацевтическая композиция по п.21, обладающая активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ, где обратная транскриптаза ВИЧ обладает пониженной чувствительностью к препаратам эфавиренц, невирапин, доравирин или делавирдин.
26. Фармацевтическая композиция для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-15 в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.
27. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ.
28. Применение композиции по п.22 для получения средства для лечения или профилактики ВИЧ.
29. Способ лечения или профилактики ВИЧ, включающий применение композиции по любому из пп.21-26.
30. Способ лечения или профилактики инфекции ВИЧ, заключающийся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15.
31. Способ по п.30, в котором указанное терапевтически эффективное количество соединения означает суточную дозу, которая составляет от 0,1 до 500 мг/кг массы тела при парентеральном введении.
32. Способ по п.31, в котором суточную дозу вводят в виде однократной дозы или 1-5 отдельными дозами.
33. Комбинация для лечения или профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.
34. Способ лечения или профилактики ВИЧ-опосредованных заболеваний, заключающийся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 и по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, включающей ингибиторы

протеазы ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, антагонисты CCR5 и ингибиторы вирусного проникновения в клетку.

35. Способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ в организме субъекта, инфицированного ВИЧ, заключающийся в том, что субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15.

36. Способ получения фармацевтической композиции по п.21, включающий смешивание соединения по пп.1-15 с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

