

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391180 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.30

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.30

(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61K 31/5383 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 498/14 (2006.01)

(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНА

(31) 2018-104156

(32) 2018.05.31

(33) JP

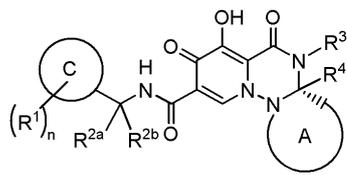
(62) 202092921; 2019.05.30

(71) Заявитель:  
СИНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:  
Таода Йосиюки, Унох Юто (JP)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл; кольцо С представляет собой бензольное кольцо или т.п.; R<sup>1</sup> представляет собой галоген или т.п.; R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> каждый независимо представляет собой водород или т.п.; R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкил или т.п.; R<sup>4</sup> представляет собой водород или т.п.; и n представляет собой целое число от 1 до 3.

A1

202391180

202391180

A1

**ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНА**

[ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ]

[0001]

Настоящее изобретение относится к новому соединению, обладающему противовирусным эффектом. Более конкретно, настоящее изобретение относится к полициклическому производному карбамоилпиридона, обладающему ингибирующей активностью в отношении интегразы ВИЧ, и к включающему его лекарственному средству, в частности, к лекарственному средству против ВИЧ.

[ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ]

[0002]

Среди вирусов известен вирус иммунодефицита человека (далее сокращенно ВИЧ), один из типов ретровирусов, как вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (далее сокращенно СПИД). В настоящее время различные руководящие принципы рекомендуют пациентам, ранее не получавшим лечение, комбинацию ингибитора интегразы (долутегравира и т.д.) в качестве основного лекарственного средства, с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (АВС+3ТС, FTC+ТАФ и т.д.), различающимися профилем резистентности, в качестве терапевтического лекарственного средства для лечения СПИДа. Благодаря высокой эффективности и высокой безопасности эти комбинации имеют высокий уровень удовлетворенности по сравнению с исходными терапевтическими лекарственными средствами. Между тем, рекомендуют начинать лечение при обнаружении ВИЧ-инфекции в связи с появлением такого безопасного лекарственного средства и хорошим прогнозом. Кроме того, период введения лекарств удлиняется, поскольку средняя продолжительность жизни людей, инфицированных ВИЧ, приближается к средней продолжительности жизни здоровых людей. Если возникают побочные реакции нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы или появляется устойчивость к вирусу из-за длительного приема лекарств, дальнейшего удобного метода лечения не существует. Таким образом, наблюдается тенденция к отказу от нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Следовательно, желательно установить двухкомпонентное лечение двумя основными лекарственными средствами. Таким образом, желательна разработка основного лекарственного средства, которое можно комбинировать с ингибитором интегразы. Кроме того, желательна разработка терапевтического лекарственного средства с более длительным интервалом введения лекарств, т.е. инъекции длительного действия, когда лечение осуществляют путем введения только одной инъекции с интервалом в 1 месяц или более, для снижения усталости от приема лекарств, приписываемой длительному лечению, и улучшения QOL (качества жизни) пациентов таким образом, чтобы пациенты получали больше удовольствия от повседневной жизни.

[0003]

Чтобы удовлетворить такие требования, ингибитор интегразы каботегравир

находится в стадии разработки в виде инъекции длительного действия на Ph3. Кроме того, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы рилпивирин также находится в стадии разработки в виде инъекции длительного действия. Предпринимаются попытки создания метода лечения с использованием этих двух лекарственных средств. Однако эти лекарственные средства вводят один раз в месяц или в два месяца, и необходимо вводить в общей сложности в 3 или 4 места с болью. Следовательно, для дальнейшего улучшения качества жизни пациентов желательна разработка лекарственного средства, лечение которым осуществляют введением одной инъекции в 3 месяца с меньшей болью при более низкой дозе.

Ралтегравир и элвитегравир в качестве пероральных препаратов первого поколения и долутегравир в качестве перорального препарата второго поколения уже выведены на рынок в качестве ингибиторов интегразы. Когда пациент, ранее не получавший лечение, принимает долутегравир, никакие резистентные мутации не появляются. Однако долутегравир, когда его используют для лечения пациента, инфицированного вирусом, резистентным к ингибитору интегразы первого поколения, может оказаться неэффективным из-за дальнейшего добавления мутации резистентности. Следовательно, также желательна разработка ингибитора, имеющего более высокий барьер резистентности, чем у долутегравира.

[0004]

Бициклические или высшие полициклические производные карбамоилпиридона известны как одно из лекарственных средств против ВИЧ, обладающих ингибирующим интегразу эффектом (Патентные документы 1-29). Среди них, Патентный документ 3 описывает производное карбамоилпиридотриазина. Однако ни один из документов не описывает оптически активное трициклическое или более полициклическое производное карбамоилпиридотриазина, которое является соединением настоящей заявки.

[ССЫЛОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ]

[Патентный документ]

[0005]

[Патентный документ 1] WO 2006/088173

[Патентный документ 2] WO 2006/116764

[Патентный документ 3] WO 2007/049675

[Патентный документ 4] WO 2011/129095

[Патентный документ 5] WO 2014/099586

[Патентный документ 6] WO 2014/100323

[Патентный документ 7] WO 2014/104279

[Патентный документ 8] WO 2014/183532

[Патентный документ 9] WO 2014/200880

[Патентный документ 10] WO 2015/039348

[Патентный документ 11] WO 2015/048363

[Патентный документ 12] WO 2015/089847

[Патентный документ 13] WO 2015/095258

[Патентный документ 14] WO 2015/006731

[Патентный документ 15] WO 2015/006733

[Патентный документ 16] WO 2015/199167

[Патентный документ 17] WO 2016/090545

[Патентный документ 18] WO 2016/094198

[Патентный документ 19] WO 2016/094197

[Патентный документ 20] WO 2016/106237

[Патентный документ 21] WO 2016/154527

[Патентный документ 22] WO 2016/161382

[Патентный документ 23] WO 2016/187788

[Патентный документ 24] WO 2016/191239

[Патентный документ 25] WO 2017/087256

[Патентный документ 26] WO 2017/087257

[Патентный документ 27] WO 2017/106071

[Патентный документ 28] WO 2017/113288

[Патентный документ 29] WO 2017/116928

[СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ]

[ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ НАСТОЯЩИМ ИЗОБРЕТЕНИЕМ]

[0006]

Целью настоящего изобретения является обеспечение нового соединения длительного действия, обладающего ингибирующей активностью против интегразы с высоким барьером резистентности.

[СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ]

[0007]

Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования и в результате обнаружили, что новое производное карбамоилпиридона обладает ингибирующим действием на интегразу с высоким барьером резистентности. Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что соединение по настоящему изобретению и лекарственное средство, включающее его, полезны в качестве противовирусного лекарственного средства (например, антиретровирусного лекарственного средства, лекарственного средства против ВИЧ, анти-HTLV-1 (вирус Т-клеточного лейкоза человека типа 1) лекарственного средства, анти-FIV (вирус иммунодефицита кошек) лекарственного средства и анти-SIV (вирус иммунодефицита обезьян) лекарственного средства), в частности, лекарственного средства против ВИЧ, лекарственного средства против СПИДа или терапевтического лекарственного средства для связанных с ними заболеваний и т.д., создав настоящее изобретение, приведенное ниже.

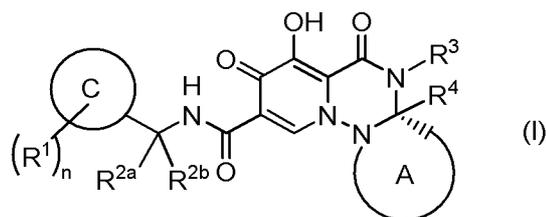
[0008]

Настоящее изобретение обеспечивает изобретения, приведенные ниже.

[1] Соединение, представленное следующей формулой (I), или его

фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая формула 1]



где

кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

кольцо С представляет собой бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или 5-членный ароматический гетероцикл;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкилокси, циано или галогеналкилокси;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  каждый независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  могут быть взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием неароматического карбоцикла или неароматического гетероцикла;

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

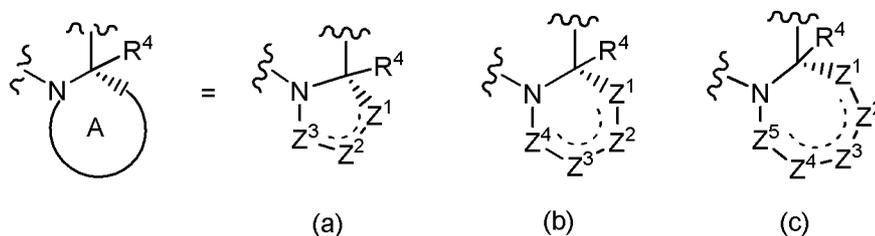
$R^3$  и  $R^4$ , или  $R^3$  и заместитель в кольце А могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла;

и

n представляет собой целое число от 1 до 3.

[2] Соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой любое из следующих колец:

[Химическая формула 2]



где

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

пунктирная линия обозначает наличие или отсутствие связи;

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , O, N,  $NR^{5c}$  или S, где количество гетероатомов, составляющих кольцевую структуру кольца А, в  $Z^1$ ,

$Z^2, Z^3, Z^4$  и  $Z^5$  равно 0 или 1;

$Z^1$  и  $Z^3, Z^1$  и  $Z^4, Z^1$  и  $Z^5, Z^2$  и  $Z^4, Z^2$  и  $Z^5, Z^3$  и  $Z^5, R^4$  и  $Z^2, R^4$  и  $Z^3, R^4$  и  $Z^4$  или  $R^4$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C1-C4 поперечной связи, необязательно прерываемой гетероатомом, выбранным из  $NR^{5c}, O$  и  $S$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, или замещенный или незамещенный алкилокси;

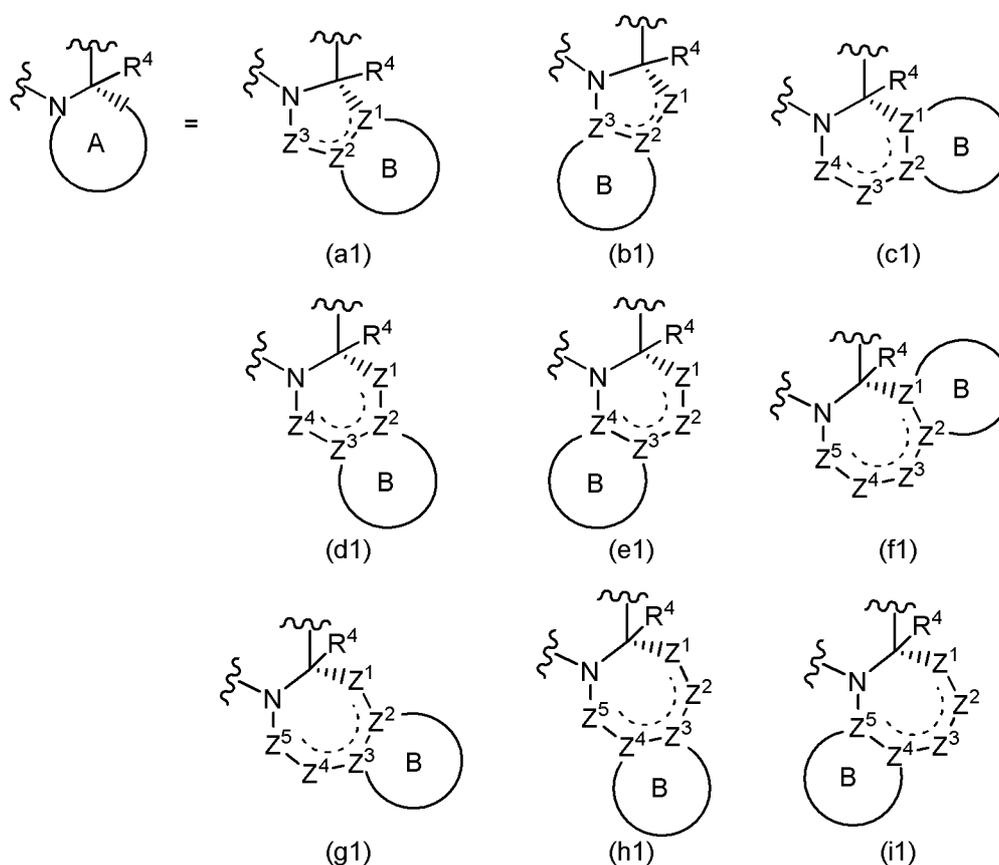
$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  на одном и том же атоме углерода могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного неароматического карбоцикла, или замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла;

каждый  $R^{5c}$  независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный ароматический гетероцикл или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

$R^3$  и  $R^4$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла.

[3] Соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой любое из следующих колец:

[Химическая формула 3]



где

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

пунктирная линия обозначает наличие или отсутствие связи;

кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный ароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  и  $Z^5$  каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , C, O, N,  $NR^{5c}$  или S (при условии, что атом, составляющий кольцо В, представляет собой  $CR^{5a}$ , C или N);

$Z^1$  и  $Z^3, Z^1$  и  $Z^4, Z^1$  и  $Z^5, Z^2$  и  $Z^4, Z^2$  и  $Z^5, Z^3$  и  $Z^5, R^4$  и  $Z^2, R^4$  и  $Z^3, R^4$  и  $Z^4$  или  $R^4$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C2-C4 поперечной связи, необязательно прерываемой гетероатомом, выбранным из  $NR^{5c}, O$  и  $S$ ;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил, или замещенный или незамещенный алкилокси;

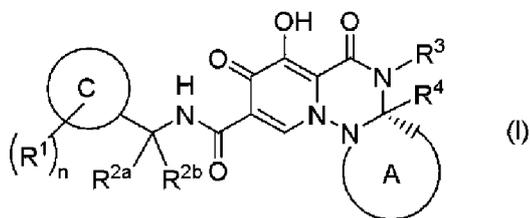
$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  на одном и том же атоме углерода могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного неароматического карбоцикла, или замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла;

$R^{5c}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклил, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклил;

$R^3$  и  $R^4$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла.

[4] Соединение по любому из пунктов [1] - [3] или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представлено следующей формулой (I):

[Химическая формула 4]



где

кольцо А представляет собой любое из следующих колец:

[Химическая формула 5]



[9] Соединение по любому из пунктов [1] - [7] или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген.

[10] Соединение по любому из пунктов [1] - [3] и [5] - [9] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$  представляет собой водород и  $R^{2b}$  представляет собой водород или алкил,

или  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием С3-С4 карбоцикла.

[11] Соединение по любому из пунктов [1] - [9] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$  представляет собой водород и  $R^{2b}$  представляет собой водород или алкил.

[12] Соединение по любому из пунктов [1] - [3] и [5] - [11] или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо С представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо.

[13] Соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений I-2, I-6, I-11, и I-15.

[14] Соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из соединений II-4, II-8, II-9, II-15, II-18, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-26, II-28, II-31, II-37, II-40, II-41, II-42, II-44, II-46, II-49, II-51, II-53, II-57, II-60, II-66, II-70, II-71, II-87, II-90, II-99, II-106, II-112, II-133, II-136, II-153 и II-156.

[15] Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пунктов [1] - [14] или его фармацевтически приемлемую соль.

[16] Фармацевтическая композиция по пункту [15], где фармацевтическая композиция представляет собой средство против ВИЧ.

[17] Ингибитор интегразы ВИЧ, включающий соединение по любому из пунктов [1] - [14] или его фармацевтически приемлемую соль.

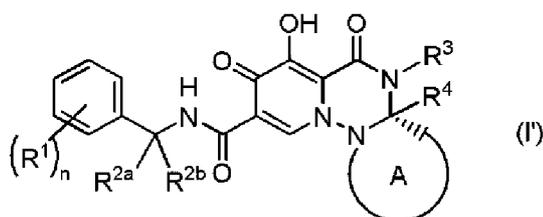
[18] Способ лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции, включающий введение соединения по любому из пунктов [1] - [14] или его фармацевтически приемлемой соли.

[19] Соединение по любому из пунктов [1] - [14] или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении и/или профилактике ВИЧ-инфекции.

[0009]

[1'] Соединение, представленное следующей формулой (I'), или его фармацевтически приемлемая соль:

[Химическая формула б]



где

кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкилокси, нитрил или галогеналкилокси;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  каждый независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  могут быть взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием карбоцикла или гетероцикла;

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

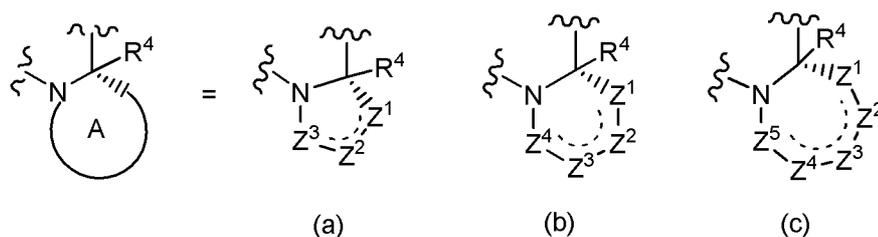
$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

$R^3$  и  $R^4$  или  $R^3$  и заместитель в кольце А могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла; и

n представляет собой целое число от 1 до 3.

[2'] Соединение по пункту [1'] или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой любое из следующих колец:

[Химическая формула 7]



где

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

пунктирная линия обозначает наличие или отсутствие связи;

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  и  $Z^5$  каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , O, N,  $NR^{5c}$ , S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$  или  $S(=O)=NR^{5d}$ , где количество гетероатомов среди  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  и  $Z^5$  равно 0 или 1;

$Z^1$  и  $Z^3, Z^1$  и  $Z^4, Z^1$  и  $Z^5, Z^2$  и  $Z^4, Z^2$  и  $Z^5, Z^3$  и  $Z^5, R^4$  и  $Z^2, R^4$  и  $Z^3, R^4$  и  $Z^4$  или  $R^4$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C2-C4 поперечной связи;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидрокс, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилокси, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный амино, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный уреидо, замещенный или незамещенный ароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный ароматический гетероцикл, замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклокси,

замещенный или незамещенный неароматический карбоциклокси, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклокси, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклокси;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  на одном и том же атоме углерода могут быть взяты вместе с образованием оксо, тиоксо или замещенного или незамещенного спирокольца;

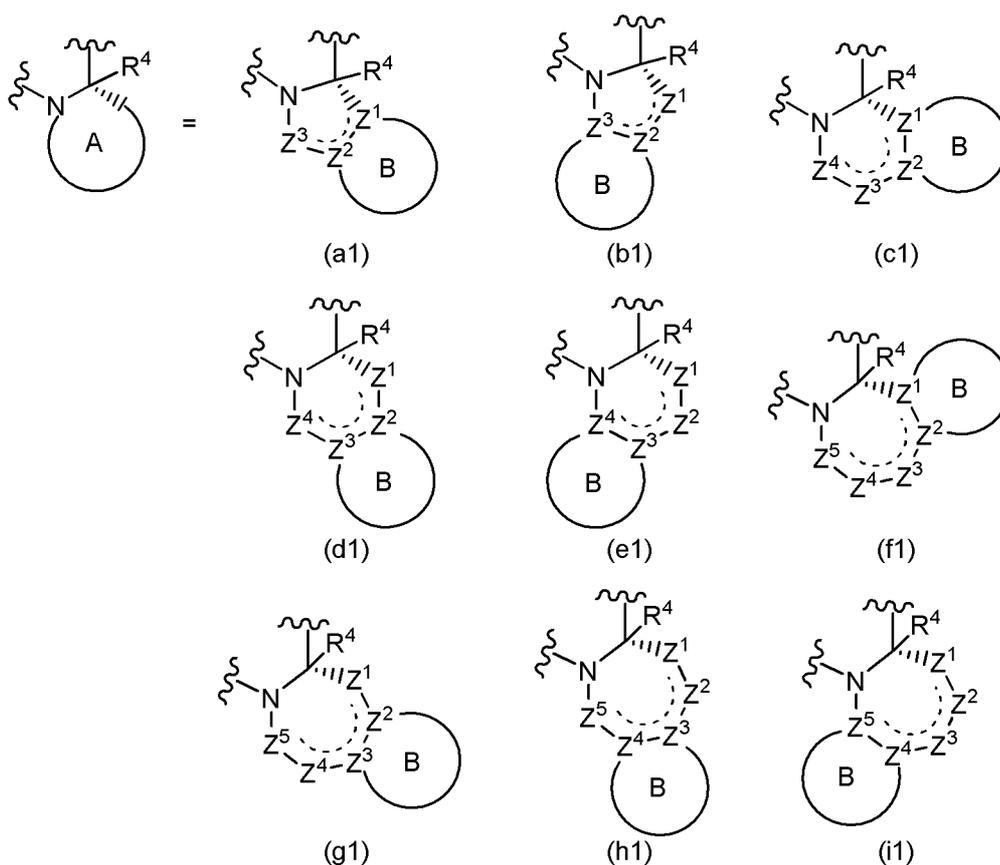
$R^{5c}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклоксикарбонил, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклоксикарбонил;

$R^{5d}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклоксикарбонил, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклоксикарбонил; и

$R^3$  и  $R^4$ , или  $R^3$  и заместитель на  $Z^1$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[3'] Соединение по пункту [1'] или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой любое из следующих колец:

[Химическая формула 8]



где

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

пунктирная линия обозначает наличие или отсутствие связи;

кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный карбоцикл, или замещенный или незамещенный гетероцикл;

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  и  $Z^5$  каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , C, O, N,  $NR^{5c}$ , S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> или S(=O)=NR<sup>5c</sup> (при условии, что атом, составляющий кольцо В, представляет собой  $CR^{5a}$ , C или N);

$Z^1$  и  $Z^3$ ,  $Z^1$  и  $Z^4$ ,  $Z^1$  и  $Z^5$ ,  $Z^2$  и  $Z^4$ ,  $Z^2$  и  $Z^5$ ,  $Z^3$  и  $Z^5$ ,  $R^4$  и  $Z^2$ ,  $R^4$  и  $Z^3$ ,  $R^4$  и  $Z^4$  или  $R^4$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C2-C4 поперечной связи;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильная, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилокси, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный амина, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный уреидо, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклилокси, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклилокси, замещенный или

незамещенный ароматический гетероциклокси или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклокси;

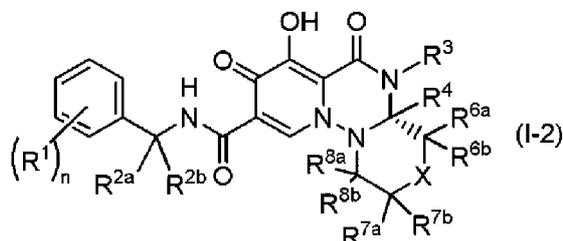
$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  на одном и том же атоме углерода могут быть взяты вместе с образованием оксо, тиоксо или замещенного или незамещенного спирокольца;

$R^{5c}$  представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклоксикарбонил, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклоксикарбонил; и

$R^3$  и  $R^4$  или  $R^3$  и заместитель на  $Z^1$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла.

[4'] Соединение по любому из пунктов [1'] - [3'] или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представлено следующей формулой (I-2):

[Химическая формула 9]



где

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл;

$R^4$  представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

X представляет собой  $CR^{9a}R^{9b}$ ,  $NR^{10}$ , O, S,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$  или  $S(=O)=NR^{11}$ ;

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{9a}$ , и  $R^{9b}$  каждый независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилокси, или замещенный или незамещенный амино;

$R^{6b}$  и  $R^{9b}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{7b}$  или  $R^{7b}$  и  $R^{8b}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного карбоцикла, или замещенного или незамещенного гетероцикла;

$R^4$  и  $R^{7b}$  или  $R^{6b}$  и  $R^{8b}$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C2-C4 поперечной связи;

$R^{6b}$  и  $R^{10}$  или  $R^{10}$  и  $R^{7b}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла;

$R^3$  и  $R^4$  или  $R^3$  и  $R^{6b}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла;

$R^{10}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклалкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклалкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклалкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклалкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклоксикарбонил или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклоксикарбонил;

$R^{11}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклалкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклалкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклалкарбонил, замещенный или незамещенный неароматический гетероциклалкарбонил, замещенный или незамещенный ароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный неароматический карбоциклоксикарбонил, замещенный или незамещенный ароматический гетероциклоксикарбонил, или замещенный или незамещенный неароматический гетероциклоксикарбонил; и

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  и  $n$  имеют значение, определенное в пункте [1'].

[5'] Соединение по любому из пунктов [1'] - [4'] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой алкил или галогеналкил.

[6'] Соединение по любому из пунктов [1'] - [5'] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой водород.

[7'] Соединение по любому из пунктов [1'] - [6'] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  представляет собой целое число 2 или 3, и каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген, алкил или галогеналкил.

[8'] Соединение по любому из пунктов [1'] - [7'] или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$  представляет собой водород и  $R^{2b}$  представляет собой водород или алкил,

или  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием C3-C4 карбоцикла.

[9'] Соединение по пункту [1'] или его фармацевтически приемлемая соль, где



соединение по настоящему изобретению также оказывает профилактический или терапевтический эффект на вирус, резистентный к лекарственным средствам против ВИЧ. Еще более предпочтительно, соединение по настоящему изобретению имеет небольшой клиренс, длительный период полужизни *in vivo* и отличную растворимость, метаболическую стабильность или биодоступность и т.д., и также полезно в качестве лекарственного средства, которое вызывает меньшую обеспокоенность из-за цитотоксичности или побочных эффектов (например, мутагенности, удлинения интервала QT на электрокардиограмме и аритмии).

#### [СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ]

[0012]

Значение каждого термина, используемого в настоящем описании, объяснено ниже. Каждый термин используется в едином смысле и в том же смысле, когда он используется отдельно или когда используется в сочетании с другими терминами, если не указано иное.

Термин "состоящий из" означает содержащий только компоненты.

Термин "включающий" означает не ограничивающийся компонентами и не исключающий неописанных факторов.

[0013]

Термин "галоген" включает атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода. В частности, предпочтительны атом фтора и атом хлора.

[0014]

Термин "алкил" включает C1 - C15, предпочтительно C1 - C10, более предпочтительно C1 - C6, еще более предпочтительно C1 - C4 линейную или разветвленную углеводородную группу. Его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил, н-гептил, изогептил, н-октил, изооктил, н-нонил и н-децил.

Примеры предпочтительных вариантов осуществления "алкила" включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и н-пентил. Примеры более предпочтительные варианты осуществления включают метил, этил, н-пропил, изопропил и трет-бутил.

[0015]

Термин "алкенил" включает C2 - C15, предпочтительно C2 - C10, более предпочтительно C2 - C6, еще более предпочтительно C2 - C4 линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую одну или несколько двойных связей в любом положении(положениях). Его примеры включают винил, аллил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пренил, бутаденил, пентенил, изопентенил, пентаденил, гексенил, изогексенил, гексаденил, гептенил, октенил, ноненил, деценил, ундеценил, додеценил, тридеценил, тетрадеценил и пентадеценил.

Примеры предпочтительных вариантов осуществления "алкенила" включают винил, аллил, пропенил, изопропенил и бутенил.

[0016]

Термин "ароматический карбоциклил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, которая является моноциклической или полициклической, имеющей два или более колец. Его примеры включают фенил, нафтил, антрил и фенантрил.

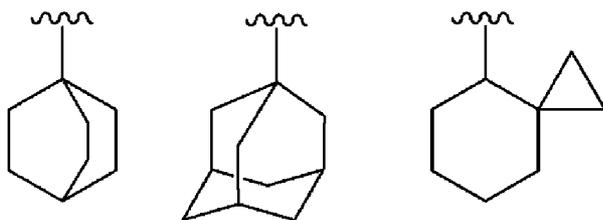
Примеры предпочтительных вариантов осуществления "ароматического карбоциклила" включают фенил.

[0017]

Термин "неароматический карбоциклил" означает циклическую насыщенную углеводородную группу или циклическую ненасыщенную неароматическую углеводородную группу, которая является моноциклической или полициклической, имеющей два или более колец. "Неароматический карбоциклил", который является полициклическим, имеющим два или более колец, включает конденсированную кольцевую группу, где неароматический карбоциклил, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, конденсирован с кольцом указанного выше "ароматического карбоциклила".

Кроме того, "неароматический карбоциклил" также включает группу, имеющую поперечную связь, или группу, образующую спирокольцо, как показано ниже:

[Химическая формула 11]



Неароматический карбоциклил, который является моноциклическим, предпочтительно представляет собой C3 - C16, более предпочтительно C3 - C12, еще более предпочтительно C4 - C8 карбоциклил. Его примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклогексадиенил.

Неароматический карбоциклил, который является полициклическим, имеющим два или более колец, предпочтительно представляет собой C8 - C20 и более предпочтительно C8 - C16 карбоциклил. Его примеры включают инданил, инденил, аценафтил, тетрагидронафтил и флуоренил.

[0018]

Термин "ароматический гетероциклил" означает ароматический циклил, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, содержащий один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N.

Ароматический гетероциклил, который является полициклическим, имеющим два

или более колец, включает конденсированную кольцевую группу, где ароматический гетероцикл, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, конденсирован с кольцом указанного выше "ароматического карбоцикла". Связь может присутствовать на любом из колец.

Ароматический гетероцикл, который является моноциклическим, предпочтительно представляет собой 5-8-членный, более предпочтительно 5-6-членный ароматический гетероцикл. Примеры 5-членного ароматического гетероцикла включают пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, изотиазолил, тиазолил и тиадиазолил. Примеры 6-членного ароматического гетероцикла включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил.

Ароматический гетероцикл, который является бициклическим, предпочтительно представляет собой 8-10-членный, более предпочтительно 9- или 10-членный ароматический гетероцикл. Его примеры включают индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, нафтиридинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиолил, бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, имидазопиридил, триазолопиридил, имидазотиазолил, пиразиноперидазинил, оксазолопиридил и тиазолопиридил.

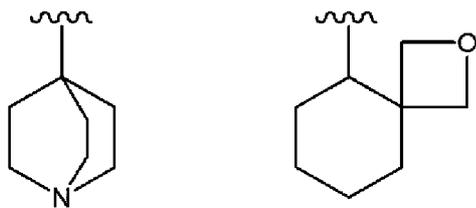
Ароматический гетероцикл, который является полициклическим с тремя или более кольцами, предпочтительно представляет собой 13-15-членный ароматический гетероцикл. Его примеры включают карбазолил, акридинил, ксантенил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил и дибензофурил.

[0019]

Термин "неароматический гетероцикл" означает неароматический цикл, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, содержащий один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, в кольце. Неароматический гетероцикл, который является полициклическим, имеющим два или более колец, включает конденсированную кольцевую группу, где неароматический гетероцикл, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, конденсирован с кольцом "ароматического карбоцикла", "неароматического карбоцикла" и/или "ароматического гетероцикла", описанного выше, и дополнительно включает конденсированную кольцевую группу, где неароматический карбоцикл, который является моноциклическим или полициклическим, имеющим два или более колец, конденсирован с кольцом указанного выше "ароматического гетероцикла". Связь может присутствовать на любом из колец.

"Неароматический гетероцикл" также включает группу, имеющую поперечную связь, или группу, образующую спирокольцо, как показано ниже:

[Химическая формула 12]



Неароматический гетероцикл, который является моноциклическим, предпочтительно представляет собой 3-8-членный, более предпочтительно 5- или 6-членный неароматический гетероцикл.

Примеры 3-членного неароматического гетероцикла включают тиранил, оксиранил и азиридирил. Примеры 4-членного неароматического гетероцикла включают оксетанил и азетидинил. Примеры 5-членного неароматического гетероцикла включают оксатиоланил, тиазолидинил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, тетрагидрофурил, дигидротиазолил, тетрагидроизотиазолил, диоксоланил, диоксолил и тиоланил. Примеры 6-членного неароматического гетероцикла включают диоксанил, тианил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, морфолино, тиоморфолинил, тиоморфолино, дигидропиридил, тетрагидропиридил, тетрагидропиранил, дигидрооксазинил, тетрагидропиридазинил, гексагидропиримидинил, диоксазинил, тиинил и тиазинил. Примеры 7-членного неароматического гетероцикла включают гексагидроазепинил, тетрагидродиазепинил и оксепанил.

Неароматический гетероцикл, который является полициклическим, имеющим два или более колец, предпочтительно представляет собой 8-20-членный, более предпочтительно 8-10-членный неароматический гетероцикл. Его примеры включают индолинил, изоиндолинил, хроманил и изохроманил.

[0020]

Термины "ароматический карбоцикл", "неароматический карбоцикл", "ароматический гетероцикл" и "неароматический гетероцикл" означают кольца, производные от "ароматического карбоцикла", "неароматического карбоцикла", "ароматического гетероцикла" и "неароматического гетероцикла", описанные выше, соответственно.

[0021]

Термин "карбоцикл" означает "ароматический карбоцикл" или "неароматический карбоцикл", описанный выше.

[0022]

Термин "гетероцикл" означает "ароматический гетероцикл" или "неароматический гетероцикл", описанный выше.

[0023]

Термин "спирокольцо" означает "неароматический карбоцикл" или "неароматический гетероцикл", описанный выше.

[0024]

В настоящем описании фраза "необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ " означает "необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы заместителей  $\alpha$ ". То же самое относится к фразам "необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ", "необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ " и "необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ".

[0025]

Примеры заместителя "замещенного алкила", "замещенного алкилокси", "замещенного алкилкарбонила", "замещенного алкилоксикарбонила", "замещенной C1-C4 поперечной связи" и "замещенной C2-C4 поперечной связи" включают группу заместителей A, указанную ниже. Атом углерода в любом положении(положениях) может быть связан с одной или несколькими группами, выбранными из следующей группы заместителей A.

Группа заместителей A: галоген, гидроксид, карбоксил, формил, формилоксид, сульфанил, сульфино, сульфо, тиоформил, тиокарбоксил, дитиокарбоксил, тиокарбамоил, циано, нитро, нитрозо, азид, гидразино, уреидо, амидино, гуанидино;

алкилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилкарбонилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилкарбонилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ;

амино, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; имино, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; карбамоил, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; сульфоамидо, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; уреидо, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ;

ароматический карбоцикл, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоцикл, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероцикл, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероцикл, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ;





гетероциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ , и неароматический гетероциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ .

[0028]

Группа заместителей  $\gamma$ : группа заместителей  $\alpha$ , алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкенил, алкилкарбонил, галогеналкилкарбонил и алкенилкарбонил.

[0029]

Группа заместителей  $\gamma'$ : группа заместителей  $\gamma$  и оксо.

[0030]

Примеры заместителя в кольце "ароматического карбоцикла" и "ароматического гетероцикла" "замещенного карбоцикла", "замещенного гетероцикла", "замещенного ароматического карбоциклила", "замещенного ароматического гетероциклила", "замещенного ароматического карбоциклилокси", "замещенного ароматического гетероциклилокси", "замещенного ароматического карбоциклилкарбонила", "замещенного ароматического гетероциклилкарбонила", "замещенного ароматического карбоциклилоксикарбонила" и "замещенного ароматического гетероциклилоксикарбонила" включают группу заместителей В, указанную ниже. Атом в любом положении(положениях) кольца может быть связан с одной или несколькими группами, выбранными из следующей группы заместителей В.

Группа заместителей В: галоген, гидроксигруппа, карбоксигруппа, формил, формилокси, сульфанил, сульфино, сульфо, тиоформил, тиокарбоксигруппа, дитиокарбоксигруппа, тиокарбамоил, циано, нитро, нитрозо, азид, гидразино, уреидо, амидино и гуанидино,

алкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ , алкенил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ , алкилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ , алкенилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ , алкилкарбонилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ , алкенилкарбонилокси, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ;

амино, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; имино, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; карбамоил, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; сульфамойл, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ; уреидо, необязательно замещенный группой заместителей  $\beta$ ;



гетероциклический алкилоксиалкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклисульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$  и неароматический гетероциклисульфони́л, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ .

[0031]

Примеры заместителя в кольце "неароматического карбоцикла" и "неароматического гетероцикла" "замещенного карбоцикла", "замещенного гетероцикла", "замещенного неароматического карбоцикла", "замещенного неароматического гетероцикла", "замещенного неароматического карбоциклокси", "замещенного неароматического гетероциклокси", "замещенного неароматического карбоциклкарбонила", "замещенного неароматического гетероциклкарбонила", "замещенного неароматического карбоциклоксикарбонила" и "замещенного неароматического гетероциклоксикарбонила" включают группу заместителей С, указанную ниже. Атом в любом положении(положениях) кольца может быть связан с одной или несколькими группами, выбранными из следующей группы заместителей С.

Группа заместителей С: группа заместителей В и оксо.

[0032]

Примеры заместителя "замещенного амина", "замещенного карбамоила" и "замещенного уреидо" включают группу заместителей D, указанную ниже. Указанный фрагмент необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из группы заместителей D.

Группа заместителей D: алкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкилсульфонил,

необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ; алкенилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\alpha$ ;

ароматический карбоциклил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилалкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилалкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилалкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклилалкил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклилкарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклилоксикарбонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклилсульфанил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический гетероциклилсульфинил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический карбоциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ ; неароматический карбоциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ ; ароматический гетероциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma$ , и неароматический гетероциклилсульфонил, необязательно замещенный группой заместителей  $\gamma'$ .

[0033]

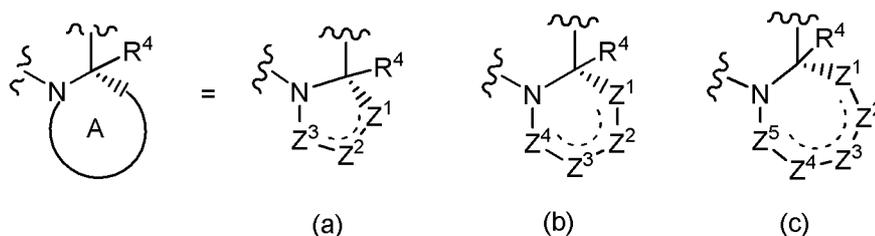
Предпочтительные варианты осуществления каждого символа в соединении, представленном Формулой (I) или (I'), описаны ниже. Примеры соединения, представленного Формулой (I) или (I'), включают варианты осуществления всех комбинаций конкретных примеров, приведенных ниже.

[0034]

Примеры кольца А включают замещенные или незамещенные неароматические гетероциклы.

Кольцо А представляет собой предпочтительно 5-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2 атома О, S и/или N, более предпочтительно кольцо, выбранное из неароматических гетероциклов, описанных выше. Один предпочтительный вариант осуществления кольца А представляет собой следующее кольцо (a), (b) или (c), более предпочтительно кольцо (a) или (b):

[Химическая формула 13]



[0035]

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ ,  $CR^{5a}$ , O, N,  $NR^{5c}$  или S, где количество гетероатомов, составляющих кольцевую структуру кольца А, в  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$  равно 0 или 1.

Один предпочтительный вариант осуществления  $Z^1$  представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S или  $NR^{5c}$ , более предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$ .

Один предпочтительный вариант осуществления  $Z^2$  представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S или  $NR^{5c}$ , более предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$ , O или  $NR^{5c}$ , особенно предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$  или O.

Один предпочтительный вариант осуществления  $Z^3$  представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S или  $NR^{5c}$ , более предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$  или O, особенно предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$ .

Один предпочтительный вариант осуществления  $Z^4$  представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S или  $NR^{5c}$ , более предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$ .

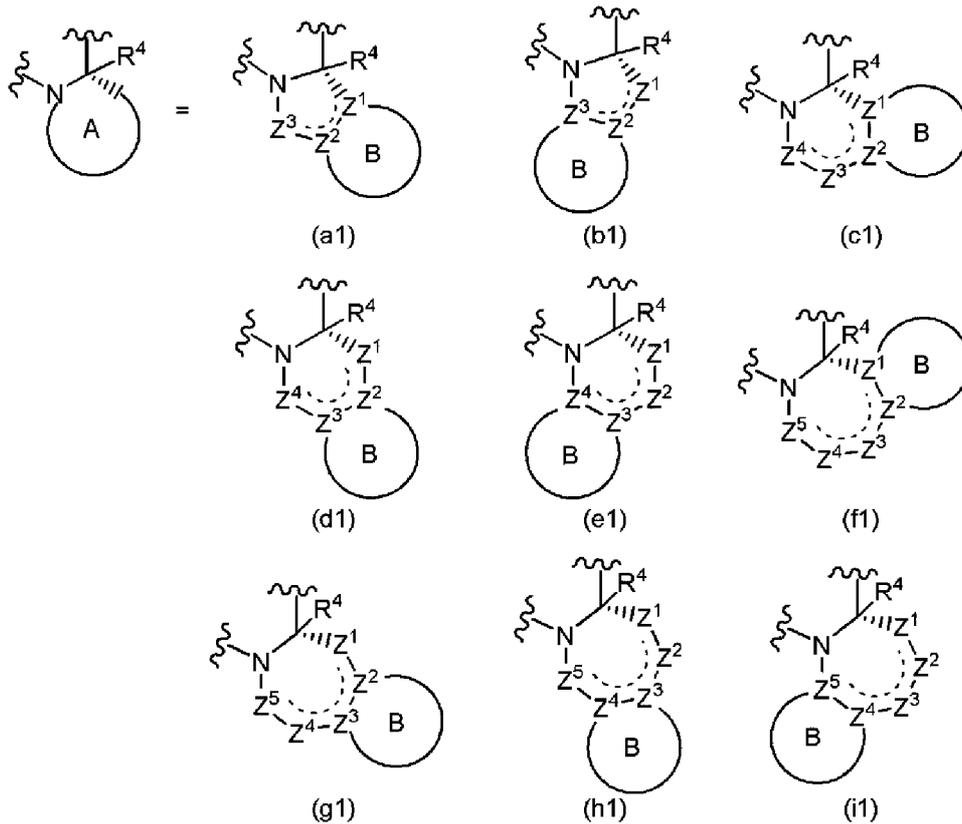
Один предпочтительный вариант осуществления  $Z^5$  представляет собой  $CR^{5a}R^{5b}$ , O, S или  $NR^{5c}$ , более предпочтительно  $CR^{5a}R^{5b}$ .

Альтернативно,  $Z^1$  и  $Z^3$ ,  $Z^1$  и  $Z^4$ ,  $Z^1$  и  $Z^5$ ,  $Z^2$  и  $Z^4$ ,  $Z^2$  и  $Z^5$ ,  $Z^3$  и  $Z^5$ ,  $R^4$  и  $Z^2$ ,  $R^4$  и  $Z^3$ ,  $R^4$  и  $Z^4$  или  $R^4$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной C1-C4 поперечной связи. Предпочтительно,  $Z^1$  и  $Z^3$ ,  $Z^1$  и  $Z^4$ ,  $Z^1$  и  $Z^5$ ,  $Z^2$  и  $Z^4$ ,  $Z^2$  и  $Z^5$  или  $Z^3$  и  $Z^5$  могут быть взяты вместе с образованием замещенной или незамещенной (C1-C4) поперечной связи.

[0036]

Кольцо А может дополнительно содержать кольцо В, как показано ниже. В этом случае,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $Z^5$ , составляющие кольцо В, каждый независимо представляет собой  $CR^{5a}$ , С или N.

[Химическая формула 14]



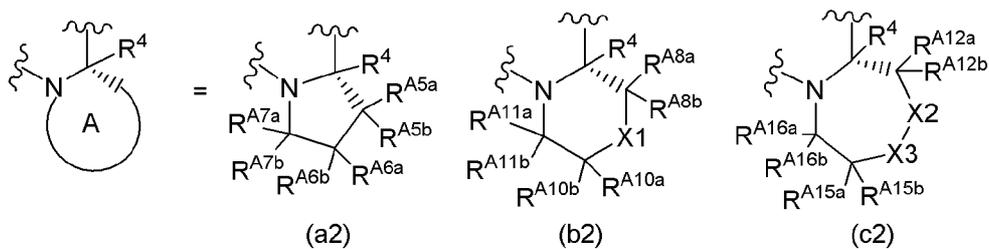
Еще один предпочтительный вариант осуществления кольца А представляет собой следующее кольцо (a1), (b1), (c1) или (e1), особенно предпочтительно кольцо (a1) или (b1).

Кольцо В представляет собой предпочтительно замещенный или незамещенный 3-7-членный карбоцикл (где примеры заместителя включают алкил, галоген, гидроксильный и галогеналкил), или замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл (где примеры заместителя включают алкил, галоген, гидроксильный и галогеналкил), более предпочтительно бензольное кольцо, 5-6-членный незамещенный карбоцикл или 5-6-членный незамещенный гетероцикл.

[0037]

Примеры другого предпочтительного варианта осуществления кольца А включают следующее кольцо:

[Химическая формула 15]



Еще один предпочтительный вариант осуществления кольца А представляет собой следующее кольцо:

[Химическая формула 16]



взяты вместе с образованием связи).

$R^{A5b}$  и  $R^{A6b}$  могут быть взяты вместе с образованием связи.

$R^{A6a}$  и  $R^{A6b}$  могут быть взяты вместе со смежным атомом с образованием 3-6-членного неароматического карбоцикла или 4-6-членного неароматического гетероцикла.

[0041]

Примеры  $R^{A8a}$ ,  $R^{A8b}$ ,  $R^{A9a}$ ,  $R^{A9b}$ ,  $R^{A10a}$ ,  $R^{A10b}$ ,  $R^{A11a}$  и  $R^{A11b}$  включают, каждый независимо, водород, алкил, галогеналкил, алкилокси или алкилоксиалкил.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A8a}$  представляет собой водород или алкил, предпочтительно водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A8b}$  представляет собой водород или алкил, предпочтительно водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A9a}$  представляет собой водород, алкил или алкилоксиалкил.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A9b}$  представляет собой водород или алкил, предпочтительно водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A10a}$  представляет собой водород, алкил или алкилокси, предпочтительно водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A10b}$  представляет собой водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A11a}$  представляет собой водород или алкил, предпочтительно водород.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{A11b}$  представляет собой водород.

$R^{A8a}$  и  $R^{A10a}$  или  $R^{A8a}$  и  $R^{A11a}$  могут быть взяты вместе с образованием C1-C3 поперечной связи.

$R^{A10a}$  и  $R^{A11a}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием 5-членного неароматического карбоцикла.

$R^{A9a}$  и  $R^{A9b}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием 4-членного неароматического карбоцикла или 5-членного неароматического гетероцикла.

$R^{A8a}$  и  $R^{A9a}$  могут быть взяты вместе с образованием связи.

$R^{A9c}$  представляет собой водород, алкил, алкилоксиалкил, алкилоксикарбонил, алкилкарбамоил, ароматический карбоциклил, ароматический гетероциклил, ароматический карбоциклилалкил или ароматический гетероциклилалкил.

[0042]

$R^{A12a}$ ,  $R^{A12b}$ ,  $R^{A13a}$ ,  $R^{A13b}$ ,  $R^{A14a}$ ,  $R^{A14b}$ ,  $R^{A15a}$ ,  $R^{A15b}$ ,  $R^{A16a}$  и  $R^{A16b}$  каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкилокси или алкилоксиалкил.

$R^{A13c}$  или  $R^{A14c}$  каждый независимо представляет собой алкил, алкилоксиалкил, алкилоксикарбонил, алкилкарбамоил, ароматический карбоциклил, ароматический гетероциклил, ароматический карбоциклилалкил или ароматический гетероциклилалкил.

[0043]

Примеры  $R^1$  включают, каждый независимо, галоген, алкил, галогеналкил, алкилокси, циано или галогеналкилокси.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^1$  представляет собой галоген, алкил или галогеналкил.

$R^1$  предпочтительно представляет собой галоген.

[0044]

Примеры  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  включают, каждый независимо, водород, алкил и галогеналкил.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием карбоцикла.

$R^{2a}$  предпочтительно представляет собой водород.

$R^{2b}$  предпочтительно представляет собой водород или метил, более предпочтительно водород.

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  предпочтительно взяты вместе со смежным атомом углерода с образованием C3-C4 неароматического карбоцикла.

[0045]

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил (где примеры заместителя включают галоген, алкилокси, галогеналкилокси, неароматический циклил или неароматический гетероцикл), замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл (где примеры заместителя включают галоген), или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл (где примеры заместителя включают галоген).

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^3$  представляет собой алкил или галогеналкил.

$R^3$  предпочтительно представляет собой алкил.

[0046]

Примеры  $R^4$  включают водород и алкил.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^4$  представляет собой водород или метил, более предпочтительно водород.

[0047]

Примеры  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  включают, каждый независимо, водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил (где примеры заместителя включают галоген и алкилокси) и замещенный или незамещенный алкилокси (где примеры заместителя включают галоген).  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  на одном и том же атоме углерода могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного неароматического карбоцикла (где примеры заместителя включают галоген) или замещенного или незамещенного неароматического гетероцикла (где примеры заместителя включают галоген).

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой, каждый независимо, водород, алкил или алкилоксиалкил.

[0048]

Примеры  $R^{5c}$  включают, каждый независимо, водород, замещенный или незамещенный алкил (где примеры заместителя включают алкилокси, ароматический карбоцикл и ароматический гетероцикл), замещенный или незамещенный алкилкарбонил, замещенный или незамещенный алкилоксикарбонил, замещенный или незамещенный карбамоил (где примеры заместителя включают алкил), замещенный или незамещенный ароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный неароматический карбоцикл, замещенный или незамещенный ароматический гетероцикл, или замещенный или незамещенный неароматический гетероцикл.

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{5c}$  представляет собой, каждый независимо, водород или замещенный или незамещенный алкил (где примеры заместителя включают алкилокси).

[0049]

Примеры  $n$  включают целое число от 1 до 3.

Один предпочтительный вариант осуществления  $n$  представляет собой целое число от 2 до 3.

Еще один предпочтительный вариант осуществления  $n$  представляет собой целое число от 1 до 2.

[0050]

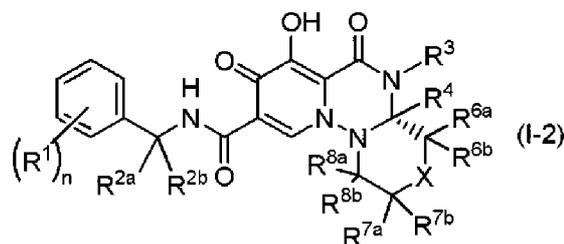
Примеры кольца  $C$  включают бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или 5-членный ароматический гетероцикл.

Один предпочтительный вариант осуществления кольца  $C$  представляет собой бензольное кольцо или пиридиновое кольцо, предпочтительно бензольное кольцо.

[0051]

Соединение, представленное Формулой (I), предпочтительно представляет собой соединение, представленное следующей формулой (I-2):

[Химическая формула 17]



[0052]

Предпочтительные варианты осуществления каждого символа в соединении, представленном Формулой (I-2), описаны ниже. Примеры соединения, представленного Формулой (I-2), включают варианты осуществления всех комбинаций конкретных примеров, приведенных ниже.

$R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $n$  имеют значение, определенное в предпочтительных вариантах осуществления соединения, представленного Формулой (I).

[0053]

Один предпочтительный вариант осуществления X представляет собой  $CR^{9a}R^{9b}$ ,  $NR^{10}$  или O, более предпочтительно  $CR^{9a}R^{9b}$  или  $NR^{10}$ , особенно предпочтительно  $CR^{9a}R^{9b}$ .

[0054]

Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  представляет собой, каждый независимо, водород или замещенный или незамещенный алкил.

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  предпочтительно представляют собой, каждый независимо, водород или замещенный или незамещенный алкил (где пример заместителя включают галоген), особенно предпочтительно водород или метил.

[0055]

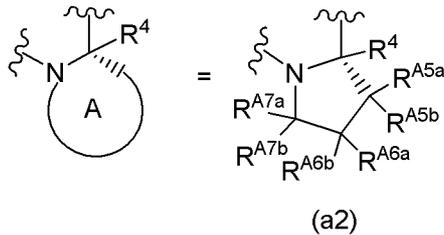
Один предпочтительный вариант осуществления  $R^{10}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.

[0056]

Один предпочтительный вариант осуществления соединения, представленного Формулой (I), описан ниже.

Кольцо A представляет собой следующее кольцо:

[Химическая формула 18]



где

$R^{A5a}$ ,  $R^{A5b}$ ,  $R^{A6a}$ ,  $R^{A6b}$ ,  $R^{A7a}$  и  $R^{A7b}$  каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкилокси или алкилоксиалкил;

$R^{A5a}$  и  $R^{A6a}$  или  $R^{A6a}$  и  $R^{A7a}$  могут быть взяты вместе со смежными атомами с образованием ароматического карбоцикла, необязательно замещенного галогеном, 3-6-членного неароматического карбоцикла, необязательно замещенного галогеном, или 4-6-членного неароматического гетероцикла, необязательно замещенного галогеном (при условии, что при образовании ароматического карбоцикла  $R^{A5b}$  и  $R^{A6b}$  или  $R^{A6b}$  и  $R^{A7b}$  взяты вместе с образованием связи);

кольцо C представляет собой бензольное кольцо;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой галоген;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$  каждый независимо представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой алкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил; и

n представляет собой целое число от 1 до 3.

[0057]

Особенностью соединения по настоящему изобретению является то, что кольцо А в Формуле (I), (I') или (I-2) прикреплено к определенной конформации для достижения превосходного профиля резистентности, кинетики *in vivo* и безопасности. Другой особенностью соединения по настоящему изобретению является то, что оптически активное трициклическое или более полициклическое производное карбамоилпиридотриазина получено в Формуле (I), (I') или (I-2) для достижения превосходного профиля резистентности, кинетики *in vivo* и безопасности.

[0058]

Соединение по настоящему изобретению не ограничено конкретным изомером и включает все возможные изомеры (например, кето-енольные изомеры, имин-енаминовые изомеры, диастереомеры, оптические изомеры и поворотные изомеры), рацематы или их смеси, если не указано иное.

[0059]

Примеры фармацевтически приемлемой соли соединения по настоящему изобретению включают соли соединения по настоящему изобретению с щелочными металлами (например, литием, натрием или калием), щелочно-земельными металлами (например, кальцием или барием, магнием), переходными металлами (например, цинком и железом), аммиаком, органическими основаниями (например, такими как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, меглумин, этилендиамин, пиридин, пиколин или хинолин) или аминокислотами, и соли соединения по настоящему изобретению с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, угольной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой или йодистоводородной кислотой) или органическими кислотами (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, пропионовой кислотой, трифторуксусной кислотой, лимонной кислотой, молочной кислотой, винной кислотой, щавелевой кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, миндальной кислотой, глутаровой кислотой, яблочной кислотой, бензойной кислотой, фталевой кислотой, аскорбиновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой или этансульфоновой кислотой). Эти соли могут быть получены обычным способом.

[0060]

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль может образовывать сольват (например, гидрат), сокристалл и/или кристаллический полиморф. Настоящее изобретение также включает такие различные сольваты, сокристаллы и кристаллические полиморфы. "Сольват" может быть сольватом, в котором любое количество молекул растворителя (например, молекул воды) координировано с соединением по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, оставленные на воздухе, могут присоединять адсорбированную воду или могут образовывать гидрат путем поглощения влаги. Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль

может образовывать кристаллический полиморф путем перекристаллизации. "Сокристалл" означает, что соединение по настоящему изобретению или его соль и противомолекула сосуществуют в одной и той же кристаллической решетке и могут быть сокристаллом, образованным с любым количеством противомолекул.

[0061]

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль может образовывать пролекарство. Настоящее изобретение также включает такие различные пролекарства. Пролекарство представляет собой производное соединения по настоящему изобретению, имеющее химически или метаболически разлагаемую группу, и представляет собой соединение, которое становится фармацевтически активным соединением по настоящему изобретению путем сольволиза или в физиологических условиях *in vivo*. Пролекарство включает, например, соединение, которое преобразуется в соединение, представленное Формулой (I), (I') или (I-2), посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза или т.п. в физиологических условиях *in vivo*, и соединение, которое преобразуется в соединение, представленное Формулой (I), (I') или (I-2), посредством гидролиза кислотой желудочного сока или т.п. Способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985". Сами по себе пролекарства могут обладать некоторой активностью.

[0062]

Когда соединение, представленное Формулой (I), (I') или (I-2), или его фармацевтически приемлемая соль имеет гидроксильную группу, примеры пролекарства включают пролекарства, такие как ацилокси производные и сульфонилокси производные, полученные реакцией соединения, имеющего гидроксильную группу, с подходящим ацилгалогенидом, подходящим ангидридом кислоты, подходящим сульфонилхлоридом, подходящим сульфонилангидридом и смешанным ангидридом, или с использованием конденсирующего агента. Его примеры включают  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ , трет-BuCOO-,  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ ,  $\text{PhCOO}-$ , (m-NaOOCPh)COO-,  $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ ,  $\text{CH}_2\text{FSO}_3-$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ , p- $\text{CH}_3\text{O}-\text{PhSO}_3-$ ,  $\text{PhSO}_3-$  и p- $\text{CH}_3\text{PhSO}_3-$ .

[0063]

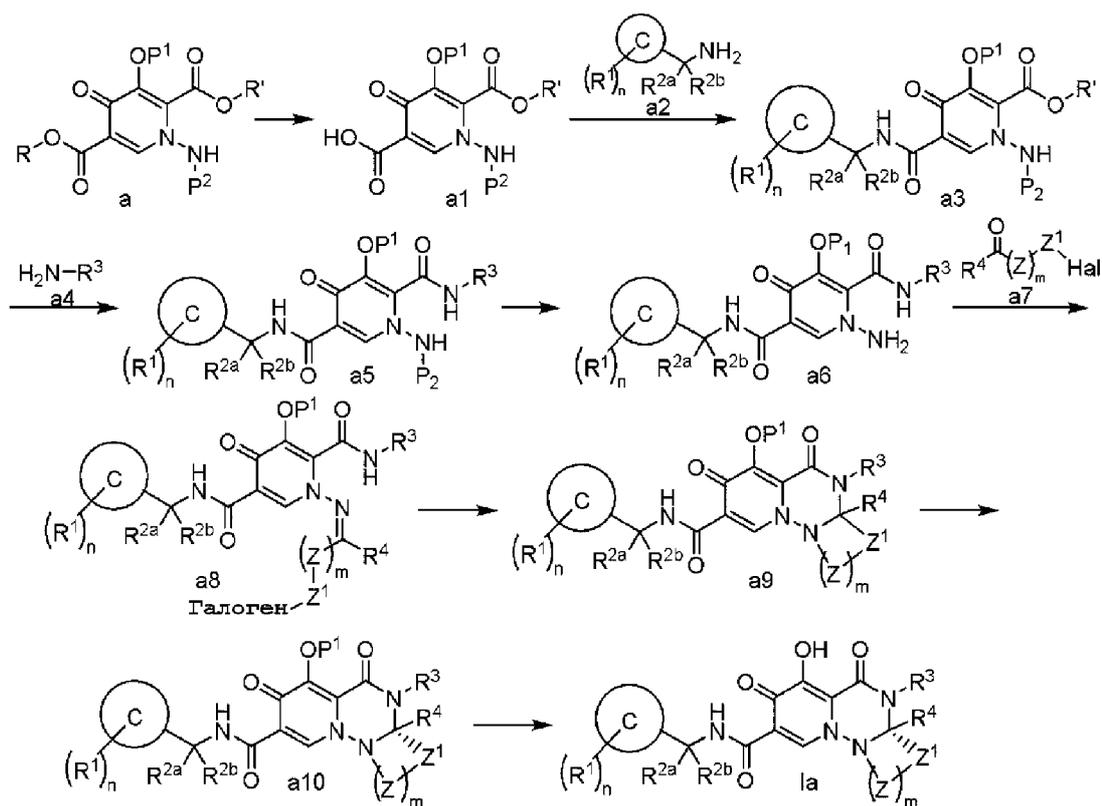
(Способ получения соединения по настоящему изобретению)

Соединение по настоящему изобретению можно получить, например, общими способами синтеза, показанными ниже. Способы экстракции, очистки и т.п. можно осуществить с использованием обычных методов для экспериментов в органической химии.

Соединение по настоящему изобретению можно синтезировать в соответствии со способами, известными в данной области.

(Способ 1)

[Химическая формула 19]



где  $P^1$  представляет собой гидрокси-защитную группу;  $P^2$  представляет собой амино-защитную группу; каждый из  $R$  и  $R'$  представляет собой карбокси-защитную группу;  $Z$  представляет собой  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  или  $Z^5$ ;  $m$  представляет собой целое число от 1 до 4; Hal представляет собой галоген; каждый из  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $R$  и  $R'$  может представлять собой группу, которую можно защитить и/или снять защиту методом, описанным, например, в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons Inc.), и, например,  $P^1$  представляет собой ароматический карбоциклилалкил или т.п.,  $P^2$  представляет собой алкилоксикарбонил или т.п., и каждый из  $R$  и  $R'$  представляет собой алкил или т.п.; и другие символы имеют значение, определенное выше.

#### Стадия 1

Соединение **a1** можно получить, подвергая соединение **a**, которое может быть коммерчески доступным или получено известным способом, общей реакции удаления карбокси-защитных групп.

#### Стадия 2

Соединение **a3** можно получить путем добавления конденсирующего агента, такого как HATU, WSC·HCl или PyBOP, к соединению **a1** в присутствии растворителя, такого как DMF, DMA, NMP, THF, хлороформ или дихлорметан, добавляя к этому соединению **a2**, которое может быть коммерчески доступным или получено известным способом, и третичный амин, такой как триэтиламин, N-метилморфолин, пиридин или DIEA, и взаимодействия смеси при температуре  $10^\circ C$  -  $60^\circ C$ , предпочтительно  $20^\circ C$  -  $40^\circ C$ , в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

#### Стадия 3

Соединение а5 можно получить путем добавления соединения а4 к соединению а3 в присутствии растворителя, такого как THF, метанол, этанол, хлороформ, дихлорметан или THF, и взаимодействием смеси при температуре 60°C - 120°C, предпочтительно 80°C - 100°C, в течение 0,5 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

Стадия 4

Соединение а6 можно получить, подвергая соединение а5 общей реакции удаления amino-защитных групп.

Стадия 5

Соединение а8 можно получить путем добавления соединения а7, которое может быть коммерчески доступным или получено известным способом, и кислоты, такой как уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота или метансульфоновая кислота, к соединению а6 в присутствии растворителя, такого как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ, метанол, этанол, толуол, DMF, DMA или THF, и взаимодействия смеси при температуре 20°C - 130°C, предпочтительно 20°C - 100°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

Стадия 6

Соединение а9 можно получить путем добавления основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, и соли, такой как йодид натрия или йодид калия, к соединению а8 в присутствии растворителя, такого как DMF, DMA, NMP или THF, и взаимодействия смеси при температуре 0°C - 60°C, предпочтительно 0°C - 40°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

Стадия 7

Соединение а9 можно разделить при помощи хиральной SFC с получением соединения а10.

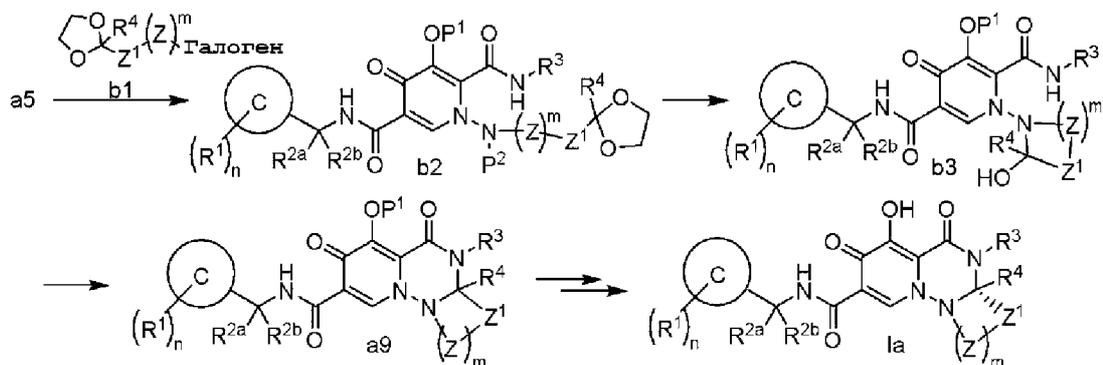
Стадия 8

Соединение Ia можно получить, подвергая соединение а10 общей реакции удаления гидрокси-защитных групп.

[0064]

(Способ 2)

[Химическая формула 20]



где каждый символ имеет значение, определенное выше.

## Стадия 1

Соединение b2 можно получить путем добавления основания, такого как карбонат цезия, карбонат калия или триэтиламин, и, когда NaI представляет собой хлор, соли, такой как йодид натрия или йодид калия, к соединению a5 в присутствии растворителя, такого как DMF, DMA, NMP или THF, добавления к этому соединения b1, которое может быть коммерчески доступным или получено известным способом, и взаимодействия смеси при температуре 0°C - 60°C, предпочтительно 20°C - 40°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

## Стадия 2

Соединение b3 можно получить, подвергая соединение b2 общей реакции удаления защитных групп ацеталей.

## Стадия 3

Соединение a9 можно получить путем добавления кислоты, такой как уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или трифторуксусная кислота, к соединению b3 в присутствии растворителя, такого как дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ, ацетонитрил, метанол, этанол, толуол, DMF, DMA или THF, и взаимодействия смеси при температуре 20°C - 130°C, предпочтительно 80°C - 120°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

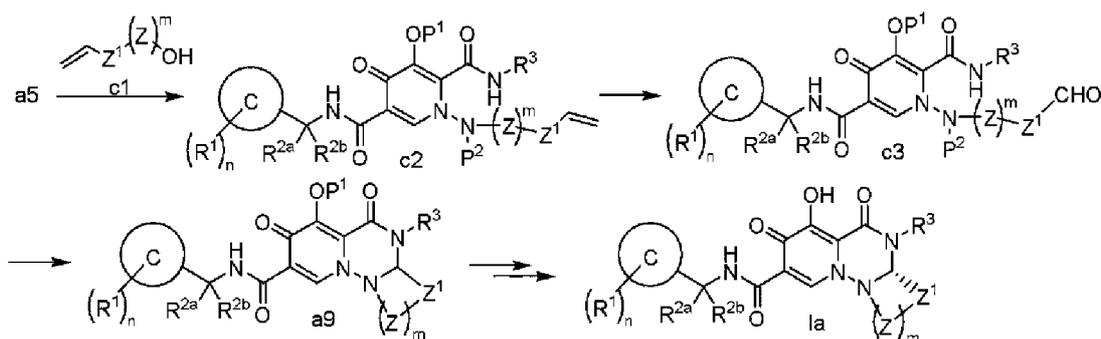
## Стадия 4

Соединение Ia можно синтезировать в соответствии со стадиями 7 и 8 способа 1, описанного выше.

[0065]

(Способ 3)

[Химическая формула 21]



где каждый символ имеет значение, определенное выше.

## Стадия 1

Соединение c2 можно получить путем добавления соединения c1, которое может быть коммерчески доступным или получено известным способом, и реагента для реакции Мицунобу, такого как DEAD/PPh<sub>3</sub>, DIAD/PPh<sub>3</sub>, DMEAD/PPh<sub>3</sub>, ADDP/n-Bu<sub>3</sub>P, к соединению a5 в присутствии растворителя, такого как THF или толуол, и взаимодействия смеси при температуре 0°C - 100°C, предпочтительно 20°C - 80°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

## Стадия 2

Соединение с3 можно получить, подвергая соединение с2 общей реакции окислительного расщепления алкена. Примеры реакции включают реакцию озонлиза или использования  $K_2OsO_4/NaIO_4$  или т.п.

## Стадия 3

Соединение а9 можно получить путем взаимодействия соединения с3 в тех же условиях, как на стадии 3 способа 2.

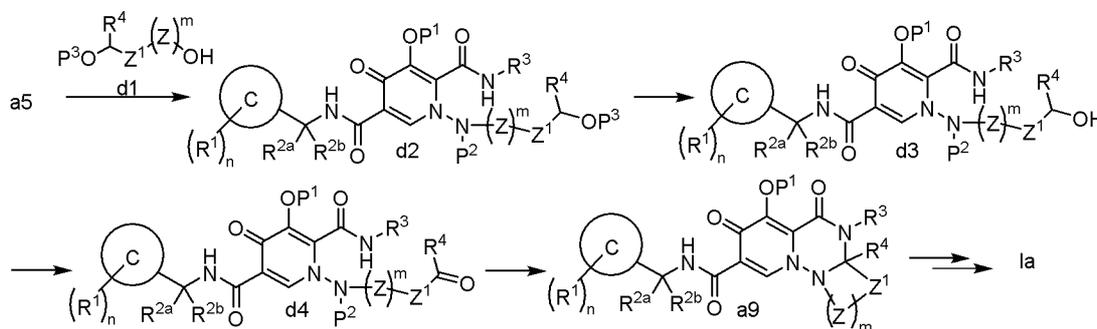
## Стадия 4

Соединение Ia можно синтезировать в соответствии со стадиями 7 и 8 способа 1.

[0066]

(Способ 4)

[Химическая формула 22]



где каждый символ имеет значение, определенное выше.

## Стадия 1

Соединение d2 можно получить путем взаимодействия соединения а5 и соединения d1 в тех же условиях, как на стадии 1 способа 3.

## Стадия 2

Соединение d3 можно получить, подвергая соединение d2 общей реакции удаления гидрокси-защитных групп.

## Стадия 3

Соединение d4 можно получить, подвергая соединение d3 общей реакции окисления гидроксильных групп.

## Стадия 4

Соединение а9 можно получить путем взаимодействия соединения d4 в тех же условиях, как на стадии 3 способа 2.

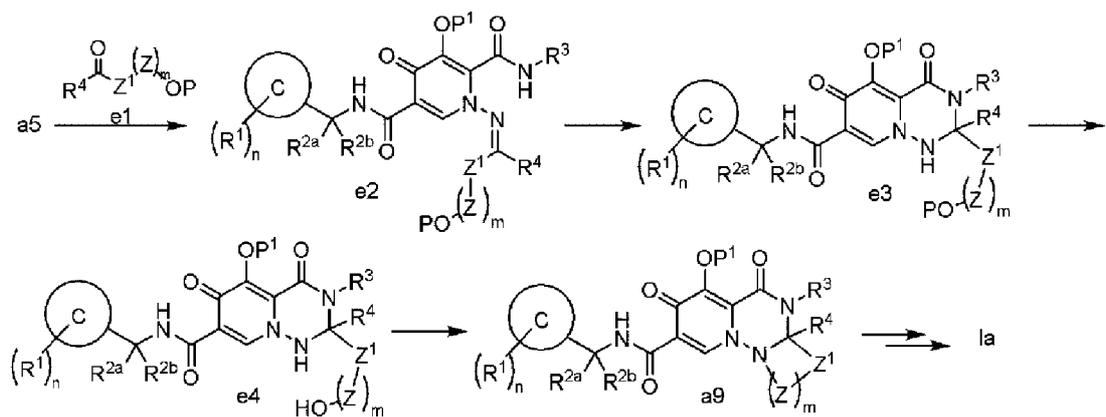
## Стадия 5

Соединение Ia можно синтезировать в соответствии со стадиями 7 и 8 способа 1.

[0067]

(Способ 5)

[Химическая формула 23]



где каждый символ имеет значение, определенное выше.

#### Стадия 1

Соединение e2 можно получить путем взаимодействия соединения a5 и соединения e1 в тех же условиях, как на стадии 5 способа 1.

#### Стадия 2

Соединение e3 можно получить путем добавления основания, такого как карбонат цезия или карбонат калия, к соединению e2 в присутствии растворителя, такого как DMF, DMA, NMP или THF, и взаимодействия смеси при температуре 0°C - 60°C, предпочтительно 0°C - 40°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

#### Стадия 3

Соединение e4 можно получить, подвергая соединение e3 общей реакции удаления гидрокси-защитных групп.

#### Стадия 4

Соединение a9 можно получить путем добавления реагента для реакции Мицунобу, такого как DEAD/PPh<sub>3</sub>, DIAD/PPh<sub>3</sub>, DMEAD/PPh<sub>3</sub> или ADDP/n-Bu<sub>3</sub>P, к соединению e4 в присутствии растворителя, такого как THF или толуол, и взаимодействия смеси при температуре 0°C - 100°C, предпочтительно 20°C - 80°C, в течение 0,1 часа - 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 12 часов.

#### Стадия 5

Соединение Ia можно синтезировать в соответствии со стадиями 7 и 8 способа 1.

[0068]

Полученное таким образом соединение по настоящему изобретению может быть дополнительно химически модифицировано для синтеза другого соединения. Когда реакционноспособная функциональная группа (например, OH, COOH или NH<sub>2</sub>) присутствует в группе боковой цепи или т.п. во время реакции, эту функциональную группу можно защитить до реакции и снять защиту после реакции, если желательно.

Примеры защитных групп (амино-защитная группа, гидроксизащитная группа и т.д.) могут включать защитные группы, описанные, например, в Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, John Wiley & Sons Inc. (1991), такие как этоксикарбонил,

трет-бутоксикарбонил, ацетил и бензил. Введение и удаление защитных групп можно осуществлять способами, обычно используемыми в химии органического синтеза [см., например, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)], или эквивалентными им способами. Преобразование функциональной группы, содержащейся в каждом заместителе, также можно осуществить известным способом [например, *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock (1989)], не считая способов получения, описанных выше. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть дополнительно преобразованы в новые производные с использованием соединений в качестве промежуточных продуктов для синтеза. Промежуточное соединение и представляющее интерес соединение в каждом способе получения, описанном выше, можно подвергнуть очистке способом, обычно используемым в химии органического синтеза, например, таким как нейтрализация, фильтрование, экстракция, промывка, сушка, концентрирование, перекристаллизация или различные методы хроматографии, и таким образом их можно выделить или очистить. Альтернативно, промежуточное соединение можно подвергнуть следующей реакции без особой очистки.

[0069]

Соединение по настоящему изобретению полезно в качестве лекарственного средства, например, противовирусного лекарственного средства. Соединение по настоящему изобретению оказывает заметный ингибирующий эффект на интегразу вируса. Соответственно, можно ожидать, что соединение по настоящему изобретению будет оказывать профилактическое или терапевтическое действие при различных заболеваниях, вызванных вирусами, которые растут путем продуцирования по меньшей мере интегразы во время инфицирования в клетках животных, и может быть полезным, например, в качестве ингибитора интегразы ретровируса (например, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV или FIV) и в качестве лекарственного средства против ВИЧ. Предпочтительное соединение также имеет следующие фармакокинетические характеристики в организме: высокая концентрация в крови; большая длительность эффекта; замечательная транзитивность к тканям; и/или т.п. Кроме того, предпочтительное соединение безопасно в отношении побочного действия (например, ингибирования ферментов СYP, мутагенности, удлинения интервала QT на электрокардиограмме и аритмии).

[0070]

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в комбинированной терапии с лекарственным средством против ВИЧ, имеющим другой механизм действия, таким как ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор протеазы и/или ингибитор проникновения в клетку.

Описанное выше применение включает не только использование в качестве анти-ВИЧ комбинации, но и использование в качестве сопутствующего средства, которое повышает анти-ВИЧ активность другого лекарственного средства против ВИЧ, например, в коктейльной терапии или т.п.

Соединение по настоящему изобретению можно использовать для предотвращения

распространения инфекции ретровирусным вектором на ткани, отличные от представляющей интерес ткани, когда ретровирусный вектор на основе ВИЧ или MLV используют в области генной терапии. В частности, когда клетки или т.п. инфицируют вектором *in vitro* и возвращают в организм, предварительное введение соединения по настоящему изобретению может предотвратить ненужное инфицирование организма.

[0071]

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально. Примеры способа парентерального введения включают чрескожное введение, подкожное введение, внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение, интраперитонеальное введение, трансмукозальное введение, ингаляцию, трансназальное введение, глазные капли, ушные капли и интравагинальное введение.

[0072]

Для перорального введения можно получить обычным способом и вводить любую обычно используемую лекарственную форму, такую как твердый препарат для внутреннего применения (например, например, таблетка, порошок, гранула, капсула, пилюля и пленка) или жидкий препарат для внутреннего применения (например, суспензия, эмульсия, эликсир, сироп, лимонад, спирт, ароматическая вода, экстракт, отвар и настойка). Таблетка может представлять собой таблетку с сахарным покрытием, таблетку с пленочным покрытием, таблетку с энтеросолюбильным покрытием, таблетку с замедленным высвобождением, таблетку-пастилку, сублингвальную таблетку, буккальную таблетку, жевательную таблетку или таблетку, распадающуюся при пероральном введении. Порошок и гранула могут представлять собой сухой сироп. Капсула может быть мягкой капсулой, микрокапсулой или капсулой с замедленным высвобождением.

[0073]

Для парентерального введения можно подходящим образом вводить любую обычно используемую лекарственную форму, такую как инъекция, капли и препарат для наружного применения (например, глазные капли, назальные капли, ушные капли, аэрозоль, ингаляционное средство, лосьон, настой, линимент, полоскание, клизма, мазь, повязка, желе, крем, пластырь, компресс, порошок для наружного применения и суппозиторий). Инъекция может представлять собой эмульсию типа м/в, в/м, м/в/м, в/м/в или т.п.

[0074]

Фармацевтическую композицию можно получить путем смешивания эффективного количества соединения по настоящему изобретению с различными фармацевтическими добавками, подходящими для композиции, такими как эксципиенты, связующие вещества, дезинтегранты, смазывающие вещества и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция может быть предназначена для педиатрических пациентов, гериатрических пациентов, серьезных случаев или операций путем соответствующего изменения эффективного

количества соединения по настоящему изобретению, состава и/или различных фармацевтических добавок. Например, педиатрические фармацевтические композиции можно вводить новорожденному (меньше 4 недель после рождения), младенцу (от 4 недель после рождения до 1 года), малышу (от 1 года до 7 лет), ребенку (от 7 лет до 15 лет) или пациентам от 15 до 18 лет. Например, гериатрические фармацевтические композиции вводят пациентам в возрасте 65 лет и старше.

[0075]

Дозу фармацевтической композиции по настоящему изобретению желательно устанавливать с учетом возраста или массы тела пациента, типа или тяжести заболевания, способа введения и т.д. Для перорального введения доза обычно находится в диапазоне от 0,05 до 100 мг/кг/день, предпочтительно 0,1-10 мг/кг/день. Для парентерального введения доза сильно различается в зависимости от пути введения и обычно находится в диапазоне от 0,005 до 10 мг/кг/день, предпочтительно 0,01-1 мг/кг/день. Эту дозу можно вводить от одного раза в день до одного раза в месяц или один раз в три месяца.

[ПРИМЕРЫ]

[0076]

Далее описаны Примеры.

<Аббревиатуры>

ADDP: 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин

Bn: бензил

DEAD: диэтилазодикарбоксилат

DIAD: диизопропилазодикарбоксилат

DEA: N, N-диизопропилэтиламин

DMA: диметилацетамид

DMEAD: ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат

DMF: диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилурионий  
гексафторфосфат

NMP: N-метилпирролидон

PuBOP: (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат

TBAF: фторид тетрабутиламмония

THF: тетрагидрофуран

WSC·HCl: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид

[0077]

Данные ЯМР в каждом примере были получены при 300 МГц или 400 МГц, а измерение осуществляли с использованием DMSO-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>. Иногда не все обнаруженные пики отображены в данных ЯМР.

В Примерах "№" означает номер соединения, "Структура" означает химическую структуру и "МС" означает молекулярную массу в ЖХ/МС (жидкостная

хроматография/масс-спектрометрия).

[0078]

(Условия измерений)

(А) Колонка: ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1,7 мкм, внутренний диаметр 2,1 × 50 мм) (Waters Corporation)

Скорость потока: 0,8 мл/мин; Длина волны УФ-детекции: 254 нм;

Подвижная фаза: [А]: водный раствор, содержащий 0,1% муравьиной кислоты [В]: раствор ацетонитрила, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

Линейный градиент от 5% до 100% растворителя [В] за 3,5 минуты, а затем 100% растворителя [В] поддерживали в течение 0,5 минут.

(В) Колонка: Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, внутренний диаметр 50 × 3,0 мм) (Shimadzu Corporation)

Скорость потока: 1,6 мл/мин; Длина волны УФ-детекции: 254 нм;

Подвижная фаза: [А]: водный раствор, содержащий 0,1% муравьиной кислоты [В]: раствор ацетонитрила, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: линейный градиент от 10% до 100% растворителя [В] за 3 минуты, и 100% растворителя [В] поддерживали в течение 0,5 минуты.

(С) Колонка: Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, внутренний диаметр 50 × 3,0 мм) (Shimadzu Corporation)

Скорость потока: 1,6 мл/мин; Длина волны УФ-детекции: 254 нм;

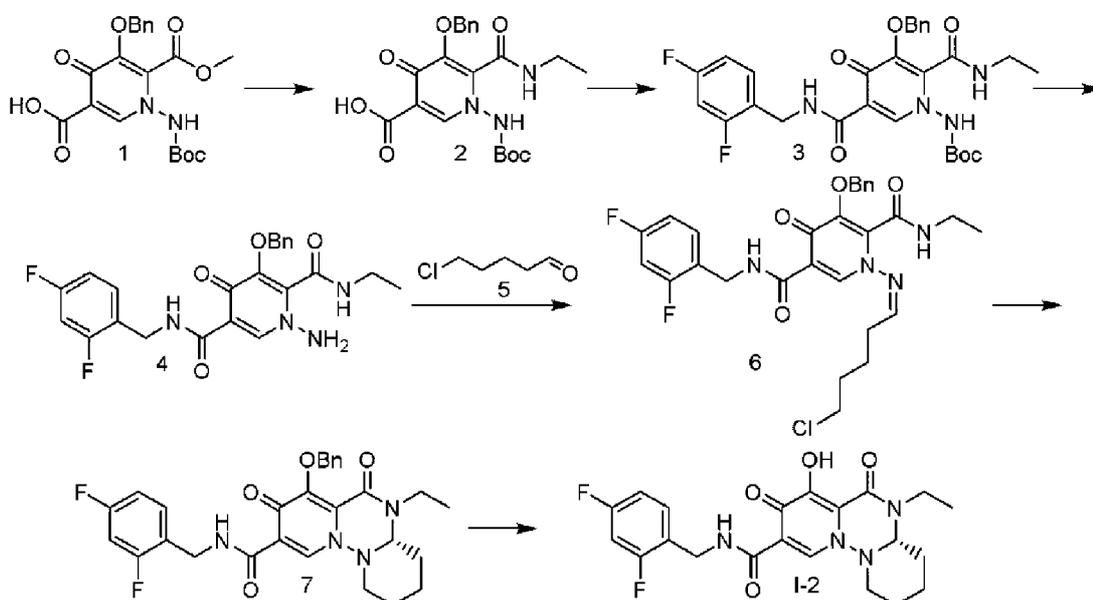
Подвижная фаза: [А]: водный раствор, содержащий 0,1% муравьиной кислоты [В]: раствор ацетонитрила, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

Градиент: линейный градиент от 10% до 100% растворителя [В] за 8 минут, и 100% растворителя [В] поддерживали в течение 0,5 минуты.

[0079]

Пример 1

[Химическая формула 24]



## Стадия 1

К соединению 1 (1,50 г, 3,59 ммоль) добавляли 2 моль/л раствор этиламина в метаноле (17,9 мл, 35,9 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа при микроволновом облучении. Растворитель из реакционного раствора отгоняли при пониженном давлении. Затем остаток подкисляли добавлением разбавленной хлористоводородной кислоты с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением соединения 2 (1,15 г, выход 74%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,53 (с, 1H), 8,64 (шир.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,57 (шир.с, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,24 (дт, J=14,0, 6,6Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,02 (т, J=7,3Гц, 4H).

## Стадия 2

Соединение 2 (9,59 г, 22,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (180 мл). К раствору добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (4,77 г, 33,3 ммоль), PyBOP (13,9 г, 26,7 ммоль) и DIEA (11,7 мл, 66,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением соединения 3 (11,5 г, выход 93%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,20 (т, J=5,8Гц, 1H), 8,54 (шир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,38 (м, 5H), 6,87-6,79 (м, 2H), 6,61 (т, J=5,5Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,9Гц, 2H), 3,18 (ддт, J=18,8, 10,2, 3,8Гц, 3H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,3Гц, 3H).

## Стадия 3

Соединение 3 (11,5 г, 9,54 ммоль) растворяли в диоксане (57,5 мл). К раствору добавляли 4 моль/л раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (300 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель из реакционного раствора отгоняли при пониженном давлении. Затем к остатку добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия и смесь экстрагировали смесью хлороформ-метанол. Органический слой сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный неочищенный продукт отверждали из диизопропилового эфира с получением соединения 4 (7,80 г, выход 83%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,33 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,39 (м, 5H), 6,83 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,8Гц, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,3Гц, 3H).

## Стадия 4

Соединение 4 (200 мг, 0,438 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл). К раствору добавляли соединение 5 (111 мг, 0,920 ммоль) и уксусную кислоту (каталитическое количество) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением соединения 6 (265 мг, выход 100%).

МС:  $m/z=559$   $[M+H]^+$

#### Стадия 5

Соединение 6 (245 мг, 0,438 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). К раствору добавляли карбонат цезия (428 мг, 1,31 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционному раствору добавляли разбавленную хлористоводородную кислоту и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением рацемической смеси (139 мг, выход 60%).

Полученную рацемическую смесь подвергали оптическому разделению методом SFC с получением соединения 7.

Колонка: CHIRALPAK IA/SFC (5 мкм, внутренний диаметр 250 × 20 мм)

Скорость потока: 30 мл/мин

Длина волны УФ-детекции: 250 нм

Условия фракционирования: поддерживали композиционное соотношение смеси MeOH/CO<sub>2</sub>=45/55, и раствор подавали в течение 21 минуты.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,46 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,34 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 5,41 (д, J=10,4Гц, 1H), 5,26 (д, J=10,4Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,39 (дд, J=14,3, 7,2Гц, 1H), 3,18-2,88 (м, 3H), 2,24 (д, J=14,7Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,72 (д, J=13,6Гц, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,16 (т, J=7,1Гц, 3H).

#### Стадия 6

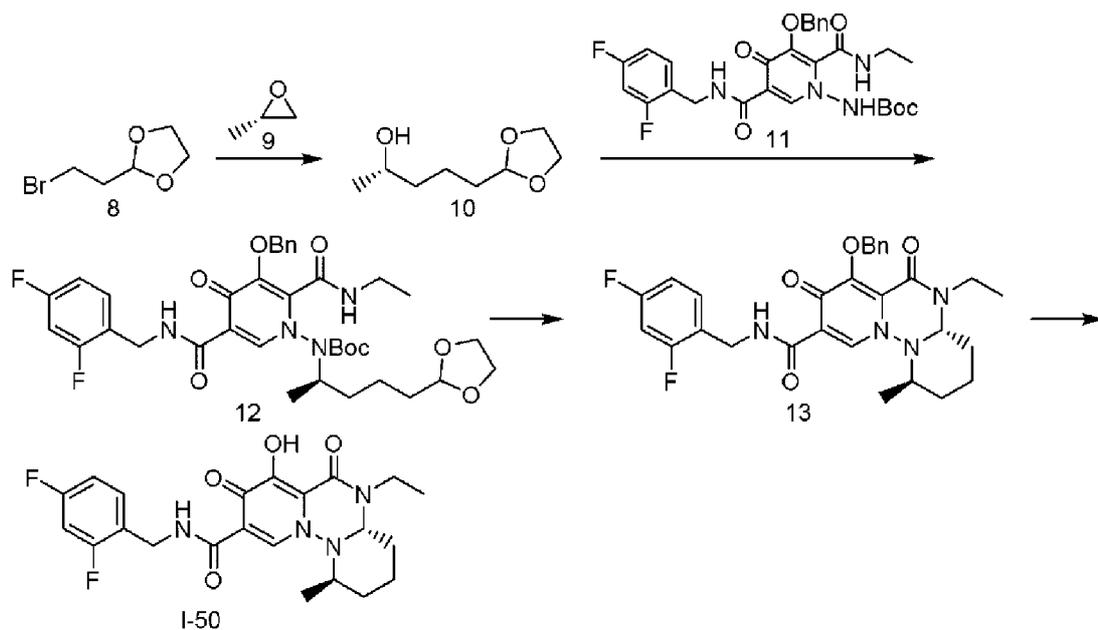
Соединение 7 (44,0 мг, 0,0840 ммоль) растворяли в DMF (0,88 мл). К раствору добавляли хлорид лития (35,7 мг, 0,842 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 1,5 часов. К реакционному раствору добавляли воду и смесь подкисляли 10% водным раствором лимонной кислоты, с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промывали водой и сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный неочищенный продукт отверждали из диэтилового эфира с получением соединения I-2 (19 мг, выход 52%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,98 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,36 (дд, J=15,2, 8,6Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,35 (тд, J=14,2, 6,9Гц, 1H), 3,20-3,09 (м, 2H), 3,00 (д, J=10,8Гц, 1H), 2,31 (д, J=15,4Гц, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,42-1,36 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,1Гц, 4H).

[0080]

Пример 2

[Химическая формула 25]



### Стадия 1

В атмосфере азота раствор соединения 8 (1,3 мл, 11,1 ммоль) в THF (7,0 мл) добавляли по каплям к раствору магния (322 мг, 13,3 ммоль) в THF (3,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли йодид меди (210 мг, 1,1 ммоль) и по каплям добавляли раствор соединения 9 (1,2 мл, 16,6 ммоль) в THF (6,0 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 10 (192 мг, выход 11%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,86 (т, J=4,8Гц, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 4H), 1,36 (д, J=4,5Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,3Гц, 3H).

### Стадия 2

К раствору соединения 11 (334 мг, 0,60 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли соединение 10 (192,2 мг, 1,2 ммоль), трифенилфосфин (315 мг, 1,2 ммоль) и бис(2-метоксиэтил) азодикарбоксилат (281 мг, 1,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток подвергали грубой очистке колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат).

МС: m/z=699 [M+H]<sup>+</sup>

### Стадия 3

К раствору грубоочищенного продукта (100 мг), полученного на Стадии 2, в

ацетонитриле (1,0 мл), добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (45,1 мг, 0,242 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 210 минут. Реакционному раствору давали остыть до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток растворяли в DMF (1,0 мл). К раствору добавляли карбонат цезия (140 мг, 0,43 ммоль) и бензилбромид (34,1 мкл, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением соединения 13 (65,1 мг).

МС:  $m/z=537 [M+H]^+$

Стадия 4

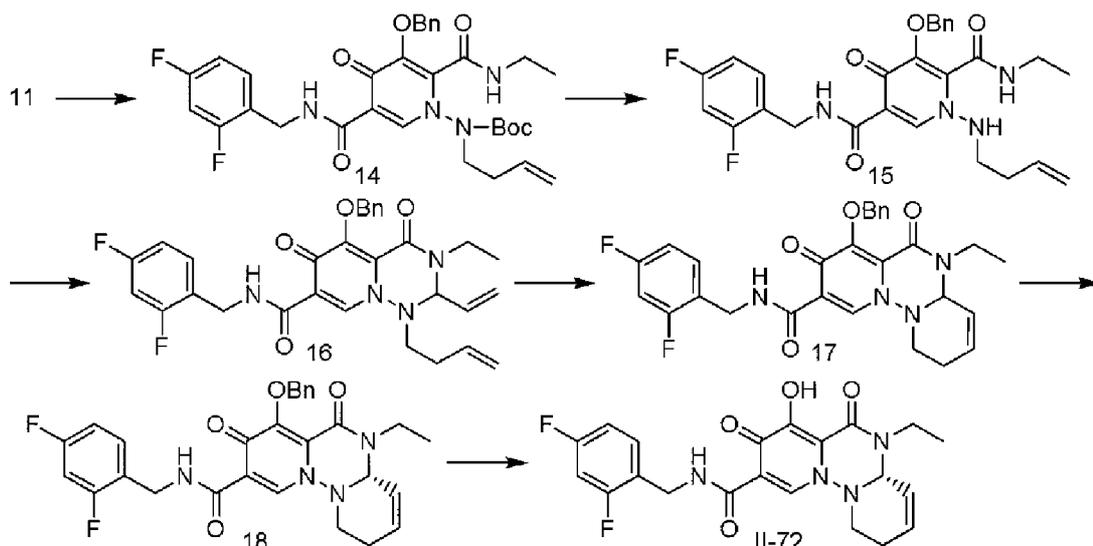
Соединение 13 подвергали той же реакции, как на стадии 6 Примера 1, с получением соединения I-50 (31 мг, выход 57%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11,93 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 2H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,64 (д,  $J=5,8$ Гц, 2H), 4,40-4,31 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,86-1,83 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,63-1,48 (м, 2H), 1,21 (т,  $J=7,2$ Гц, 3H), 0,89 (д,  $J=6,3$ Гц, 3H).

[0081]

Пример 3

[Химическая формула 26]



Стадия 1

К раствору соединения 11 (352 мг, 0,629 ммоль) в DMF (3,5 мл) добавляли карбонат калия (261 мг, 1,89 ммоль) и 4-бромбутен (147 мг, 0,943 ммоль) и смеси давали прореагировать в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору

добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя.

МС:  $m/z=611$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 2

К полученному на стадии 1 неочищенному продукту добавляли 4 моль/л раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (3,15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя.

МС:  $m/z=511$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 3

Полученный на стадии 2 неочищенный продукт, акролеин (102 мг, 1,83 ммоль) и гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (11,6 мг, 0,061 ммоль) растворяли в дихлорэтаноле (9,6 мл). Раствор перемешивали при 100°C в течение 6 часов. После того как реакционному раствору давали остыть до комнатной температуры, добавляли воду и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 16 (115 мг).

МС:  $m/z=549$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 4

Соединение 16 (66,4 мг, 0,121 ммоль) и катализатор Ховейды-Граббса второго поколения (60 мг, 0,139 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель из реакционного раствора затем отгоняли и полученный остаток подвергали грубой очистке колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат-метанол).

МС:  $m/z=521$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 5

Полученное на стадии 4 соединение 17 подвергали оптическому разделению методом SFC с получением соединения 18.

Колонка: CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутренний диаметр 250 × 20 мм)

Скорость потока: 20 мл/мин

Длина волны УФ-детекции: 220 нм

Аналитические условия: поддерживали композиционное соотношение MeOH/CO<sub>2</sub>=70/30, и раствор подавали в течение 21 минуты.

Стадия 6

Соединение 18 подвергали той же реакции, как на стадии 6 Примера 1, с

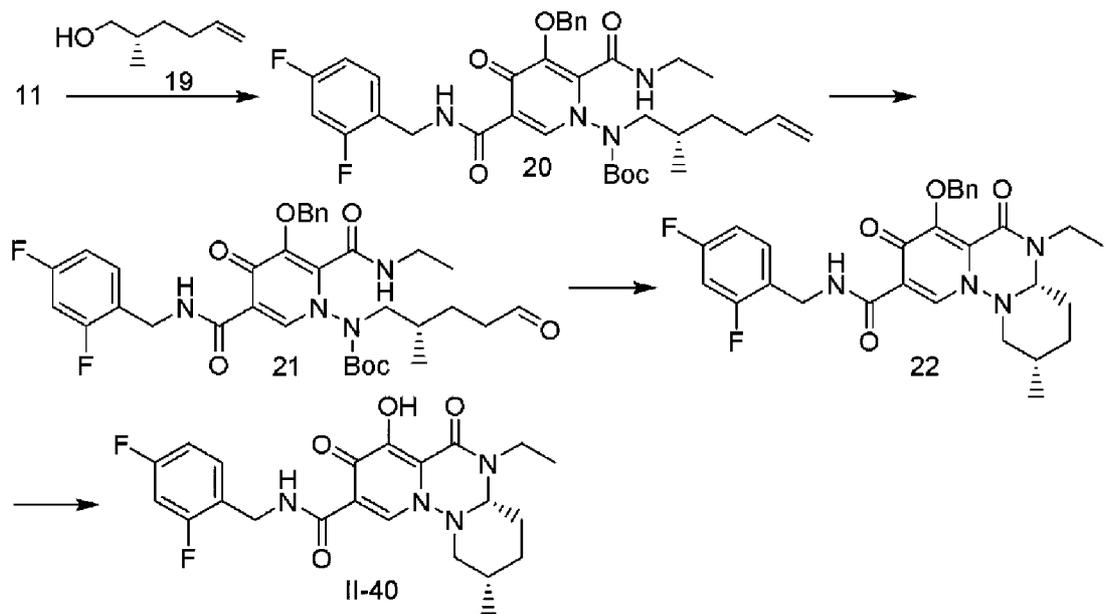
получением соединения II-72 (11 мг, выход 74%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,93 (с, 1H), 10,42 (т, J=5,6Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 2H), 6,28-6,24 (м, 1H), 5,96-5,91 (м, 1H), 5,32 (д, J=5,2Гц, 1H), 4,68 (дд, J=15,2, 6,0Гц, 1H), 4,61 (дд, J=15,6, 6,0Гц, 1H), 3,83 (дт, J=21,2, 7,2Гц, 1H), 3,53 (дт, J=20,8, 6,8Гц, 1H), 3,39 (тд, J=11,2, 4,4Гц, 1H), 3,04 (дд, J=10,8, 6,8Гц, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,35 (дт, J=18,8, 4,8Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,2Гц, 3H).

[0082]

Пример 4

[Химическая формула 27]



Стадия 1

К раствору соединения 11 (326 мг, 0,59 ммоль), соединения 19 (87 мг, 0,77 ммоль) и трифенилфосфина (307 мг, 1,18 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат (274 мг, 1,18 ммоль) при 0°C и смесь оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 20 (293 мг, выход 77%).

МС: m/z=653 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 2

Соединение 20 (287 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в диоксане (3,4 мл) и воде (2,3 мл). К суспензии при 0°C добавляли 2,6-лутидин (0,10 мл), гидроперодат натрия (282 мг, 1,32 ммоль) и калия осмат(VI) дигидрат (8,0 мг, 0,02 ммоль) и смесь нагревали от 0°C до комнатной температуры в течение 5 часов. Реакционный раствор фильтровали через Целит® и добавляли 10% водный раствор тиосульфата натрия. Смесь экстрагировали

этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 21 (223 мг, выход 78%).

МС:  $m/z=655$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 3

Соединение 21 (192 мг, 0,29 ммоль) растворяли в 4 моль/л растворе хлористоводородной кислоты в диоксане (1,47 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель отгоняли и полученный неочищенный продукт растворяли в толуоле (2,0 мл). К раствору добавляли каталитическое количество уксусной кислоты, и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением диастереомерной смеси. Полученную диастереомерную смесь подвергали оптическому разделению методом SFC с получением соединения 22 (69 мг, выход 44%).

Колонка: Использовали последовательно две колонки CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутренний диаметр 250 × 20 мм).

Скорость потока: 20 мл/мин

Длина волны УФ-детекции: 220 нм

Условия фракционирования: поддерживали композиционное соотношение MeOH/CO<sub>2</sub>=65/35 и раствор подавали в течение 35 минут.

МС:  $m/z=537$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 4

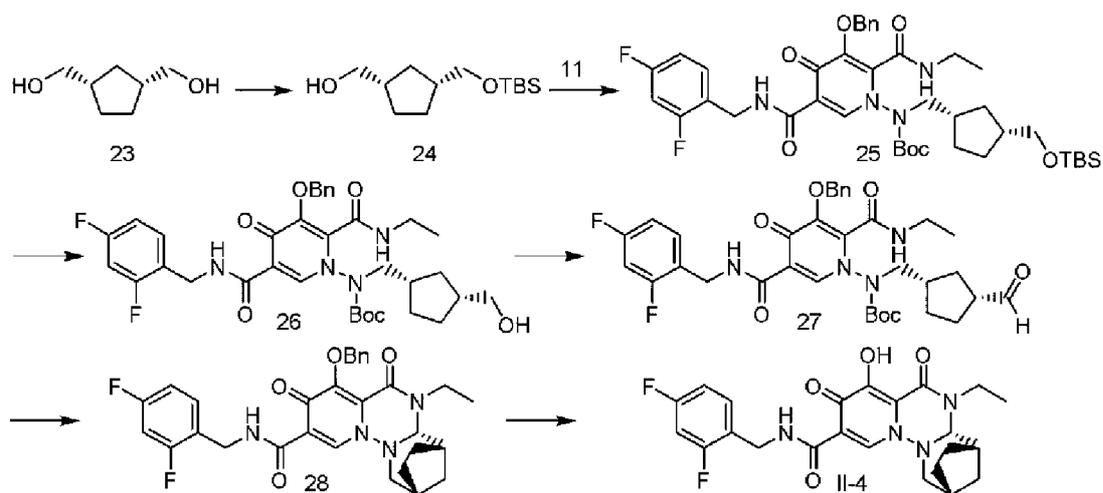
Соединение 22 подвергали той же реакции, как на стадии 6 Примера 1, с получением соединения II-40.

МС:  $m/z=447$  [M+H]<sup>+</sup>

[0083]

Пример 5

[Химическая формула 28]



### Стадия 1

К раствору соединения 23 (1,59 г, 12,2 ммоль) в DMF (16,0 мл) при 0°C добавляли имидазол (0,998 г, 14,66 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,84 г, 12,21 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 24 (1,39 г, 47%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,47-3,55 (м, 4H), 2,09-2,15 (м, 2H), 1,88-1,95 (с, 1H), 1,65-1,79 (м, 2H), 1,32-1,42 (м, 2H), 0,88-0,89 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,039 (с, 6H).

### Стадия 2

К раствору соединения 24 (400 мг, 0,164 ммоль), соединения 11 (700 мг, 1,26 ммоль) и трифенилфосфина (660 мг, 2,52 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C добавляли ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат (589 мг, 2,52 ммоль) и смесь оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток подвергали грубой очистке колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат).

### Стадия 3

К раствору соединения 25 (1,06 г, 1,35 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли 1 моль/л раствор TBAF в THF (1,63 мл, 1,63 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением

соединения 26 (720 мг, выход 80%).

МС:  $m/z=669$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 4

К раствору соединения 26 (720 мг, 1,08 ммоль) в дихлорметане (8,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли 10% водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель отгоняли дистилляцией. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением соединения 27 (393 мг, выход 55%).

МС:  $m/z=667$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 5

Раствор соединения 27 (393 мг, 0,59 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) нагревали до 60°C и перемешивали в течение 80 минут. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный неочищенный продукт растворяли в DMF (4,0 мл). К раствору добавляли карбонат цезия (576 мг, 1,77 ммоль) и бензилбромид (0,21 мл, 1,77 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, затем осуществляли отгонку растворителя. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) и подвергали оптическому разделению методом SFC с получением соединения 28 (89 мг, выход 28%).

Колонка: Использовали последовательно две колонки CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутренний диаметр 250 × 20 мм).

Скорость потока: 20 мл/мин

Длина волны УФ-детекции: 220 нм

Условия фракционирования: поддерживали композиционное соотношение MeOH/CO<sub>2</sub>=75/25 и раствор подавали в течение 45 минут.

МС:  $m/z=549$  [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 6

Соединение 28 подвергали той же реакции, как на стадии 6 Примера 1, с получением соединения П-4 (11 мг, выход 74%).

МС:  $m/z=459$  [M+H]<sup>+</sup>

[0084]

Следующие соединения также синтезировали таким же путем, как описано выше.

[0085]

№	Структура	№	Структура
I-001		I-011	
I-003		I-012	
I-004		I-013	
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	
I-010		I-019	

№	Структура	№	Структура
I-020		I-029	
I-021		I-030	
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

Таблица 3

№	Структура	№	Структура
I-038		I-046	
I-039		I-047	
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

[0086]

Таблица 4

№	Структура	№	Структура
II-002		II-012	
II-003		II-013	
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

Таблица 5

№	Структура	№	Структура
II-021		II-030	
II-022		II-031	
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	
II-029		II-038	

Таблица 6

№	Структура	№	Структура
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

№	Структура	№	Структура
II-056		II-065	
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	
II-063		II-073	
II-064		II-074	

№	Структура	№	Структура
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

№	Структура	№	Структура
II-091		II-099	
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	
II-097		II-105	
II-098		II-106	

	Структура	№	Структура
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	
II-115		II-124	

№	Структура	№	Структура
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

№	Структура	№	Структура
II-141		II-149	
II-142		II-150	
II-143		II-151	
II-144		II-152	
II-145		II-153	
II-146		II-154	
II-147		II-155	
II-148		II-156	

№	Структура	№	Структура
II-157		II-159	
II-158			

[0090]

Физические данные по каждому соединению показаны ниже.

№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M-CI	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M-CI	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H			
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H			
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H			
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H			
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H			
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H			
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	433	M+H			
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H			
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H			
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H			
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H			
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	433	M+H	II-122	445	M+H			
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			
I-040	477	M+H	II-036	449	M+H	II-085	447	M+H	II-134	431	M+H			
I-041	501	M+H	II-037	445	M+H	II-086	431	M+H	II-135	435	M+H			
I-042	433	M+H	II-038	463	M+H	II-087	437	M+H	II-136	461	M+H			
I-043	531	M+H	II-039	461	M+H	II-088	492	M+H	II-137	461	M+H			
I-044	463	M+H	II-040	447	M+H	II-089	447	M+H	II-138	435	M+H			
I-045	451	M+H	II-041	463	M+H	II-090	449	M+H	II-139	449	M+H			
I-046	469	M+H	II-042	435	M+H	II-091	449	M+H	II-140	431	M+H			
I-047	465	M+H	II-043	501	M+H	II-092	415	M+H	II-141	434	M+H			
I-048	467	M+H	II-044	465	M+H	II-093	463	M+H	II-142	451	M+H			
I-049	483	M+H	II-045	435	M+H	II-094	451	M+H	II-143	510	M+H			

[0091]

Примеры биологических испытаний для соединения по настоящему изобретению описаны ниже.

Любое соединение по настоящему изобретению оказывает заметный ингибирующий эффект на интегразу вируса.

В частности, в способах оценки, описанных ниже, соединение по настоящему изобретению имеет значение EC50 предпочтительно 100 нМ или менее, более предпочтительно 10 нМ или менее, еще более предпочтительно 5 нМ.

[0092]

## Пример испытания 1: Активность против ВИЧ

Серийные разведения испытываемого образца получали в 96-луночном микропланшете (50 мкл/лунка).  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл суспензии клеток МТ-4 распределяли при 100 мкл/лунка в планшет, содержащий испытываемый образец. Затем раствор вируса ВИЧ распределяли при 50 мкл/лунка. Планшет перемешивали при помощи миксера для планшетов и культивировали в течение 4 дней в инкубаторе с  $\text{CO}_2$ . Раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) распределяли при 30 мкл/лунка. Планшету давали прореагировать в течение 1 часа в инкубаторе с  $\text{CO}_2$ . 150 мкл супернатанта удаляли из каждой лунки, чтобы не захватить клетки. 150 мкл раствора для лизиса клеток добавляли в каждую лунку и хорошо перемешивали при помощи миксера для планшетов до полного лизиса клеток. После перемешивания в планшете измеряли оптическую плотность при двух длинах волн 560 нм и 690 нм, используя микропланшетный ридер. Концентрацию, ингибирующую 50% ВИЧ ( $\text{EC}_{50}$ ), определяли по кривой зависимости от концентрации с использованием следующей модели четырех-параметрической логистической кривой.

$$y=A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A=минимальный процент ингибирования (отрицательный контроль, 0%)

B=максимальный процент ингибирования (положительный контроль, 100%)

C=концентрация соединения в точке перегиба

D=коэффициент наклона

x=концентрация соединения

y=процент ингибирования (%)

(Результаты)

№	EC50 нМ	№	EC50 нМ	№	EC50 нМ	№	EC50 нМ	№	EC50 нМ
I-001	0.52	I-044	1.20	II-034	0.73	II-077	1.10	II-120	0.22
I-002	0.63	I-045	0.73	II-035	1.30	II-078	1.10	II-121	0.71
I-003	1.40	I-046	0.43	II-036	3.80	II-079	0.66	II-122	0.61
I-004	0.56	I-047	1.50	II-037	0.64	II-080	0.58	II-123	1.60
I-005	1.30	I-048	1.20	II-038	2.00	II-081	3.10	II-124	2.60
I-006	0.76	I-049	2.30	II-039	2.90	II-082	0.74	II-125	1.30
I-007	4.00	I-050	0.62	II-040	2.60	II-083	0.95	II-126	0.45
I-008	2.00	I-051	0.72	II-041	0.66	II-084	1.80	II-127	3.60
I-009	1.20	I-052	5.50	II-042	3.20	II-085	1.30	II-128	0.72
I-010	1.90	I-053	0.94	II-043	1.40	II-086	1.00	II-129	1.90
I-011	2.20	II-001	1.00	II-044	0.84	II-087	1.40	II-130	0.13
I-012	4.00	II-002	0.77	II-045	2.00	II-088	3.10	II-131	0.49
I-013	5.60	II-003	6.20	II-046	0.19	II-089	0.94	II-132	0.51
I-014	10.00	II-004	0.92	II-047	0.57	II-090	3.20	II-133	0.43
I-015	3.60	II-005	0.62	II-048	0.55	II-091	4.10	II-134	3.00
I-016	1.40	II-006	0.58	II-049	0.77	II-092	0.33	II-135	18.00
I-017	6.10	II-007	0.62	II-050	2.80	II-093	0.32	II-136	0.65
I-018	2.10	II-008	1.50	II-051	0.74	II-094	0.57	II-137	33.00
I-019	1.80	II-009	2.60	II-052	0.62	II-095	1.90	II-138	2.10
I-020	1.30	II-010	1.00	II-053	1.40	II-096	0.68	II-139	0.62
I-021	1.10	II-011	0.49	II-054	0.34	II-097	1.00	II-140	3.60
I-022	1.10	II-012	3.60	II-055	0.58	II-098	4.00	II-141	0.65
I-023	0.62	II-013	0.40	II-056	0.83	II-099	0.33	II-142	0.74
I-024	2.90	II-014	0.55	II-057	1.70	II-100	3.00	II-143	3.20
I-025	1.90	II-015	0.95	II-058	0.79	II-101	1.60	II-144	1.60
I-026	3.50	II-016	0.65	II-059	0.66	II-102	0.61	II-145	0.68
I-027	0.89	II-017	1.60	II-060	0.27	II-103	3.70	II-146	1.60
I-028	1.90	II-018	2.90	II-061	3.40	II-104	0.69	II-147	0.66
I-029	12.00	II-019	0.23	II-062	3.20	II-105	0.58	II-148	0.50
I-030	36.00	II-020	1.50	II-063	3.60	II-106	0.22	II-149	1.20
I-031	0.69	II-021	0.72	II-064	1.20	II-107	2.30	II-150	0.55
I-032	1.20	II-022	0.74	II-065	4.90	II-108	0.61	II-151	1.60
I-033	2.50	II-023	0.46	II-066	0.17	II-109	2.40	II-152	0.70
I-034	1.30	II-024	1.40	II-067	0.62	II-110	2.10	II-153	0.74
I-035	3.20	II-025	1.10	II-068	0.61	II-111	0.56	II-154	0.67
I-036	1.40	II-026	0.18	II-069	0.90	II-112	0.70	II-155	1.20
I-037	2.00	II-027	0.39	II-070	0.58	II-113	0.72	II-156	0.33
I-038	0.72	II-028	1.40	II-071	0.74	II-114	1.50	II-157	2.20
I-039	4.40	II-029	3.80	II-072	0.83	II-115	0.87	II-158	0.27
I-040	0.70	II-030	0.86	II-073	0.25	II-116	0.68	II-159	0.56
I-041	0.66	II-031	0.34	II-074	0.71	II-117	2.00		
I-042	0.72	II-032	1.50	II-075	6.30	II-118	2.20		
I-043	3.50	II-033	0.22	II-076	3.30	II-119	0.54		

Результаты испытаний показали, что соединение по настоящему изобретению обладает высокой активностью против ВИЧ, таким образом, было обнаружено, что соединение по настоящему изобретению полезно в качестве лекарственного средства против ВИЧ.

[0093]

Пример испытания 2: Испытание для оценки резистентности

Серийные разведения испытываемого образца получали в 96-луночном микропланшете (50 мкл/лунка).  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл суспензии клеток HeLa-CD4

распределяли при 100 мкл/лунка в планшет, содержащий испытываемый образец. Затем раствор вируса ВИЧ (дикий штамм и мутантный штамм) распределяли при 50 мкл/лунка. Планшет перемешивали при помощи миксера для планшетов и культивировали в течение 3 дней в инкубаторе с CO<sub>2</sub>. Культуральный супернатант из каждой лунки удаляли отсасыванием. Буфер для лизиса клеток в наборе для репортерного анализа распределяли при 100 мкл/лунка и планшет замораживали в морозильной камере (-80°C). Планшет, замороженный в морозильной камере, размораживали при комнатной температуре, затем перемешивали миксером для планшетов и центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 минут. Супернатант каждой лунки распределяли при 20 мкл/лунка в 96-луночный микропланшет (ЧЕРНЫЙ). Хемилюминесцентный реагент в наборе для репортерного анализа распределяли при 100 мкл/лунка и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Затем интенсивность люминесценции измеряли с использованием MicroBeta TRILUX. Концентрацию, ингибирующую 50% ВИЧ (EC50), определяли по кривой зависимости от концентрации с использованием следующей модели четырех-параметрической логистической кривой.

$$y=A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A=минимальный процент ингибирования (отрицательный контроль, 0%)

B=максимальный процент ингибирования (положительный контроль, 100%)

C=концентрация соединения в точке перегиба

D=коэффициент наклона

x=концентрация соединения

y=процент ингибирования (%)

Степень резистентности (кратное изменение (FC)) каждого мутантного штамма рассчитывали в соответствии со следующим выражением.

$$FC=EC50 \text{ мутантного штамма}/EC50 \text{ дикого штамма}$$

(Результаты)

FC для мутантного штамма 1 (E138K/G140S/Q148H/N155H) и FC для мутантного штамма 2 (E92Q/E138T/G140S/Q148H) показаны в таблице.

Таблица 16

---

№	Мутантный штамм 1	Мутантный штамм 2	№	Мутантный штамм 1	Мутантный штамм 2	№	Мутантный штамм 1	Мутантный штамм 2
I-002	24	22	II-026	8.1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9.9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6.9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3.1	4.2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3.1	7.4	II-042	15	7.9	II-105	48	62
II-009	4.6	7.7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5.6	6.4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5.7	7.3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6.1	8.7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6.4	8.9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6.6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6.8	7.7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4.2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7.3	7	II-087	38	14			

FC для мутантного штамма 3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H)

Соединение I-15: 7,7

FC для мутантного штамма (T97A/E138T/G140S/Q148H)

Соединение I-15: 10

На основании приведенных выше результатов испытаний было выявлено, что соединение по настоящему изобретению имеет высокий барьер резистентности и с меньшей вероятностью будет генерировать ВИЧ резистентные вирусы.

[0094]

Пример испытания 3: Испытание ингибирования CYP

Степени ингибирования количеств соответствующих продуцируемых метаболитов соединением по настоящему изобретению оценивали в коммерчески доступных объединенных микросомах печени человека с использованием O-деэтилирования 7-этоксирезорифина (CYP1A2), метилгидроксилирования толбутамида (CYP2C9), 4'-гидроксилирования мефенитоина (CYP2C19), O-деметиличивания декстрометорфана (CYP2D6) и гидроксилирования терфенадина (CYP3A4), которые являются типичными реакциями метаболизма субстратов для пяти основных молекулярных видов CYP человека (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) в качестве индексов.

Реакционные условия были следующими: субстрат 0,5 мкмоль/л этоксирезорифина (CYP1A2), 100 мкмоль/л толбутамида (CYP2C9), 50 мкмоль/л S-мефенитоина (CYP2C19), 5 мкмоль/л декстрометорфана (CYP2D6), 1 мкмоль/л терфенадина (CYP3A4); время реакции 15 минут; температура реакции 37°C; фермент: объединенные микросомы печени человека 0,2 мг белка/мл; концентрация соединения по настоящему изобретению 1, 5, 10, 20 мкмоль/л (четыре точки).

Каждые пять видов субстратов, микросомы печени человека или соединение по настоящему изобретению в 50 ммоль/л буфера Нерес добавляли в 96-луночный планшет в композиции, описанной выше, и добавляли NADPH, в качестве кофермента, для

инициирования реакций метаболизма. После инкубации при 37°C в течение 15 минут добавляли раствор метанол/ацетонитрил=1/1 (об./об.) для остановки реакции. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут количественно определяли резорурфин (метаболит СYP1A2) в полученном в результате центрифугирования супернатанте с использованием флуоресцентного многоканального счетчика или ЖХ/МС/МС, а гидроксид толбутаида (метаболит СYP2C9), 4'-гидроксид мефенитоина (метаболит СYP2C19), декстрометорфан (метаболит СYP2D6) и терфенадиновый спирт (метаболит СYP3A4) в супернатантах количественно определяли при помощи ЖХ/МС/МС.

К реакционному раствору вместо соединения по настоящему изобретению добавляли только растворитель DMSO, который использовали для растворения соединения, и смесь использовали в качестве контроля (100%). Рассчитывали остаточную активность (%), и IC<sub>50</sub> рассчитывали путем обратной оценки на основе логистической модели с использованием концентраций и процентов подавления.

[0095]

Пример испытания 4: Испытание МВИ СYP3A4 (MDZ)

Это испытание в отношении ингибирования СYP3A4 соединением по настоящему изобретению предназначено для оценки способности к механизм-основанному ингибированию (МВИ) от усиления ингибирующего эффекта, вызванного реакцией метаболизма, соединения по настоящему изобретению. Ингибирование СYP3A4 оценивали с использованием объединенных микросом печени человека при помощи реакции 1-гидроксилирования мидазолама (MDZ) в качестве маркерной реакции.

Реакционные условия были следующими: субстрат 10 мкмоль/л MDZ; время предварительной реакции 0 или 30 минут; время метаболической реакции субстрата 2 минуты; температура реакции 37°C; содержание белка в объединенных микросомах печени человека в предварительной реакции 0,5 мг/мл, в реакции 0,05 мг/мл (при 10-кратном разведении); концентрации соединения по настоящему изобретению в предварительной реакции, 1, 5, 10, 20 мкмоль/л (четыре точки) или 0,83, 5, 10, 20 мкмоль/л (четыре точки).

Объединенные микросомы печени человека и раствор соединения по настоящему изобретению в буфере К-Рi (рН 7,4) в качестве раствора предварительной реакции добавляли в 96-луночный планшет в композиции предварительной реакции. Часть раствора предварительной реакции переносили в другой 96-луночный планшет и разбавляли 1/10 буфером К-Рi, содержащим субстрат. NADPH в качестве кофермента добавляли для инициирования реакции в качестве маркерной реакции (никакой предварительной реакции: предварительная инкубация 0 мин). По прошествии заданного времени реакции добавляли раствор метанол/ацетонитрил=1/1 (об./об.), чтобы остановить реакцию. Кроме того, NADPH добавляли к оставшемуся раствору предварительной реакции для инициирования предварительной реакции (предварительная реакция: предварительная инкубация 30 мин). По истечении заданного времени предварительной

реакции, часть переносили в другой планшет и разбавляли 1/10 буфером K-Pi, содержащим субстрат, для инициирования реакции в качестве маркерной реакции. По прошествии заданного времени реакции добавляли раствор метанол/ацетонитрил=1/1 (об./об.), чтобы остановить реакцию. Затем планшет, в котором осуществляли каждую маркерную реакцию, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, 1-гидроксиимидазолам в супернатанте количественно оценивали при помощи ЖХ/МС/МС.

Образец, полученный путем добавления к реакционной смеси только DMSO, который представляет собой растворитель, растворяющий соединение, вместо соединения по настоящему изобретению, был принят в качестве контроля (100%). Остаточную активность (%) рассчитывали при каждой концентрации соединения по настоящему изобретению по сравнению с контролем, и значение IC рассчитывали путем обратной вероятности при помощи логистической модели с использованием концентрации и степени ингибирования. Сдвинутое IC значение рассчитывали исходя из IC предварительной инкубации 0 мин/IC предварительной инкубации 30 мин. Сдвиг IC 1,5 или более оценивали как положительный (+), а сдвиг IC 1,0 или менее оценивали как отрицательный (-).

(Результат)

Соединение I-15: (-)

Соединение II-066: (-)

[0096]

Пример испытания 5: Испытание ВА

Материалы и методы для экспериментов по оценке пероральной абсорбции

(1) Используемые животные: использовали крыс.

(2) Условия содержания: крысам позволяли свободно принимать твердую пищу и стерилизованную водопроводную воду.

(3) Установление доз и групп: заранее определенную дозу вводили перорально и вводили внутривенно. Группы формировали, как показано ниже (дозу изменяли в зависимости от соединения):

Пероральное введение: 2-60 мкмоль/кг или 1-30 мг/кг (n=2-3)

Внутривенное введение: 1-30 мкмоль/кг или 0,5-10 мг/кг (n=2-3)

(4) Получение вводимого раствора: исследуемый образец вводили в виде раствора или суспензии для перорального введения. Внутривенное введение осуществляли после солюбилизации.

(5) Пути введения: Пероральное введение осуществляли принудительно в желудок при помощи перорального зонда. Внутривенное введение осуществляли в хвостовую вену шприцом с иглой.

(6) Оценка: кровь собирали через определенное время и концентрацию соединения по настоящему изобретению в плазме измеряли с использованием ЖХ/МС/МС.

(7) Статистический анализ: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) рассчитывали для определения изменения концентрации

соединения по настоящему изобретению в плазме с использованием анализа моментов, и биодоступность (BA) соединения по настоящему изобретению рассчитывали по соотношению доз и соотношению AUC между группой перорального введения и группой внутривенного введения.

[0097]

Пример испытания 6: Испытание для оценки клиренса

Экспериментальный материал и метод

(1) Используемые животные: использовали крыс.

(2) Условия содержания: крысам позволяли свободно принимать твердую пищу и стерилизованную водопроводную воду.

(3) Установление доз и групп: заранее определенную дозу вводили внутривенно.

Группы формировали, как показано ниже:

Внутривенное введение: 1 мкмоль/кг (n=2)

(4) Получение вводимого раствора: исследуемый образец солибутилизовали с использованием растворителя диметилсульфоксид/пропиленгликоль=1/1 и вводили.

(5) Способ введения: исследуемый образец вводили в хвостовую вену шприцом с инъекционной иглой.

(6) Оценка: кровь собирали через определенное время и концентрацию соединения по настоящему изобретению в плазме измеряли с использованием ЖХ/МС/МС.

(7) Статистический анализ: общий клиренс (CL<sub>tot</sub>) и период полувыведения (t<sub>1/2</sub>) рассчитывали как изменение концентрации соединения по настоящему изобретению в плазме с использованием анализа моментов.

Соединение I-15: 0,111 мл/мин/кг, 12,3 ч

Соединение II-028: 0,102 мл/мин/кг, 26,7 ч

Результаты показали, что соединение по настоящему изобретению имеет небольшой клиренс и длительный период полувыведения, таким образом, было обнаружено, что соединение по настоящему изобретению полезно в качестве ингибитора интегразы длительного действия.

[0098]

Пример испытания 7 (Испытание на метаболическую стабильность)

Осуществляли взаимодействие коммерчески доступных объединенных микросом печени человека с соединением по настоящему изобретению в течение определенного времени. Остаточное содержание рассчитывали путем сравнения прореагировавшего образца и непрореагировавшего образца для оценки степени, в которой соединение по настоящему изобретению метаболизируется в печени.

Реакцию осуществляли (окислительная реакция) при 37°C в течение 0 минут или 30 минут в присутствии 1 ммоль/л NADPH в 0,2 мл буфера (50 ммоль/л Tris-HCl pH 7,4, 150 ммоль/л хлорида калия, 10 ммоль/л хлорида магния), содержащего 0,5 мг белка/мл микросом печени человека. После реакции 50 мкл реакционного раствора добавляли к 100 мкл раствора метанол/ацетонитрил=1/1 (об./об.) и смешивали и смесь центрифугировали

при 3000 об/мин в течение 15 минут. Соединение по настоящему изобретению в супернатанте после центрифугирования количественно оценивали при помощи ЖХ/МС/МС или твердофазной экстракции (ТФЭ)/МС. Количество соединения по настоящему изобретению, оставшееся после реакции, рассчитывали, принимая количество соединения при 0 мин реакции за 100%.

(Результаты) Остаточное содержание соединения при концентрации 0,5 мкмоль/л показано в следующей таблице.

Таблица 17

№	Остаточное содержание										
I-002	103	II-015	74.3	II-028	74.2	II-051	96	II-099	88.6	II-136	77.2
I-006	92.5	II-018	77.6	II-031	86	II-060	61.6	II-102	101	II-153	75.4
I-011	88	II-020	90.7	II-040	88.3	II-066	97.7	II-104	96.9	II-156	98.6
I-015	103	II-021	89.1	II-041	94.3	II-071	104	II-105	84.3	II-157	105
II-004	81.6	II-022	101	II-042	97.4	II-077	100	II-106	96.1		
II-005	80.2	II-023	82.9	II-046	88.4	II-087	105	II-108	97.2		
II-009	80.8	II-024	84.1	II-048	73.3	II-090	95.7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87.5	II-049	83.2	II-093	97.5	II-133	101		

[0099]

Пример испытания 8: Метод флуктуации Эймса

Оценивали мутагенность соединения по настоящему изобретению.

20 мкл хранящихся замороженными тифозных бактерий крыс (*Salmonella typhimurium* TA98 штамм, TA100 штамм) инокулировали в 10 мл жидкой питательной среды (2,5% питательный бульон Oxoid No.2) и смесь предварительно культивировали при встряхивании при 37°C в течение 10 часов. Для TA98 штамма, 7,70-8,00 мл бактериального раствора центрифугировали (2000 × g, 10 минут) для удаления культуральной среды. Бактерии суспендировали в Micro F буфере (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3,5 г/л, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 г/л, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 г/л, тринатрий цитрата дигидрата: 0,25 г/л и MgSO<sub>4</sub>•7H<sub>2</sub>O: 0,1 г/л) с таким же объемом, как объем бактериального раствора, используемого для центрифугирования. Суспензию добавляли к 120 мл Воздействующей среды (Micro F буфер, содержащий биотин: 8 мкг/мл, гистидин: 0,2 мкг/мл и глюкозу: 8 мг/мл). Для TA100 штамма, 3,10-3,42 мл бактериального раствора добавляли к 120-130 мл Воздействующей среды для получения испытываемого бактериального раствора. Каждые 12 мкл DMSO раствора соединения по настоящему изобретению (несколько стадий 2-3-кратных разбавлений от максимальной дозы 50 мг/мл), DMSO в качестве отрицательного контроля и 50 мкг/мл DMSO раствора 4-нитрохиолин-1-оксида для TA98 штамма, 0,25 мкг/мл DMSO раствора 2-(2-фурил)-3-(5-нитро-2-фурил)акриламида для TA100 штамма в неметаболических активирующих условиях, 40 мкг/мл DMSO раствора 2-аминоантрацена для TA98 штамма, 20 мкг/мл DMSO раствора 2-аминоантрацена для TA100 штамма в метаболических активирующих условиях в качестве положительного контроля и 588 мкл испытываемого бактериального раствора (смешанный раствор 498 мкл испытываемого бактериального раствора и 90 мкл S9 смеси в метаболических активирующих условиях)

смешивали и смесь культивировали при встряхивании при 37°C в течение 90 минут. 460 мкл бактериального раствора, который подвергался воздействию соединения по настоящему изобретению, смешивали с 2300 мкл Индикаторной среды (Micro F буфер, содержащий 8 мкг/мл биотина, 0,2 мкг/мл гистидина, 8 мг/мл глюкозы, 37,5 мкг/мл бромкрезола пурпурного), каждые 50 мкл распределяли в микропланшет 48 лунок/доза и планшет подвергали стационарному культивированию при 37°C в течение 3 дней. Поскольку лунка, содержащая бактерию, которая приобрела способность к росту в результате мутации гена аминокислота (гистидин)-синтезирующего фермента, меняет цвет от пурпурного до желтого из-за изменения pH, бактериальный рост в лунке, которая стала желтой в 48 лунках на дозу, подсчитывали и оценивали путем сравнения с группой отрицательного контроля. (-) означает, что мутагенность является отрицательной, а (+) означает, что мутагенность является положительной.

[0100]

Пример испытания 9: hERG тест

В целях оценки риска удлинения интервала QT на электрокардиограмме, связанного с соединением по настоящему изобретению, эффекты соединения по настоящему изобретению на  $K^+$  ток замедленного выпрямления ( $I_{Kr}$ ), который играет важную роль в процессе реполяризации желудочков, исследовали с использованием СНО клеток, экспрессирующих ген специфических калиевых каналов сердца человека (hERG).

После того как клетку поддерживали при мембранном потенциале -80 мВ с использованием пэтч-кламп метода в формате целой клетки, используя автоматическую пэтч-кламп систему (QPatch; Sophion Bioscience A/S) и прилагали потенциал утечки -50 мВ, регистрировали  $I_{Kr}$ , индуцированный стимуляцией деполяризации при +20 мВ в течение 2 секунд, а затем стимуляцией реполяризации при -50 мВ в течение 2 секунд. Раствор 0,1% диметилсульфоксида во внеклеточном растворе (NaCl: 145 ммоль/л, KCl: 4 ммоль/л, CaCl<sub>2</sub>: 2 ммоль/л, MgCl<sub>2</sub>: 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота): 10 ммоль/л, pH=7,4) использовали в качестве носителя. Носитель и раствор соединения по настоящему изобретению, растворенного при целевой концентрации во внеклеточном растворе, соответственно, прилагали к клетке в течение 7 минут или более при комнатной температуре. На основании полученного  $I_{Kr}$  измеряли абсолютное значение максимального следового тока на основании значения тока при мембранном потенциале покоя с использованием программы для анализа (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Максимальный следовой ток после применения соединения по настоящему изобретению относительно максимального следового тока после применения носителя затем рассчитывали как процент ингибирования для оценки влияния соединения по настоящему изобретению на  $I_{Kr}$ .

[0101]

Пример испытания 10: Испытание на растворимость

Растворимость соединения по настоящему изобретению определяли в условиях

добавления 1% DMSO. 10 ммоль/л раствор соединения получали с DMSO. 2 мкл раствора соединения по настоящему изобретению соответственно добавляли к 198 мкл JP-1 жидкости или JP-2 жидкости. После встряхивания при комнатной температуре в течение 1 часа смешанные растворы фильтровали путем аспирации. Фильтраты разбавляли 10- или 100-кратно метанолом/водой=1/1 (об./об.) или ацетонитрилом/метанолом/водой=1/1/2 (об./об./об.) и концентрации в фильтратах измеряли методом абсолютной калибровочной кривой с использованием ЖХ/МС или твердофазной экстракции (ТФЭ)/МС.

Композиция JP-1 жидкости показана ниже.

Воду добавляют к 2,0 г хлорида натрия и 7,0 мл хлористоводородной кислоты до достижения 1000 мл.

Композиция JP-2 жидкости показана ниже.

1 объем воды добавляют к 1 объему раствора, в котором 3,40 г дигидрофосфата калия и 3,55 г безводного динатрий гидрофосфата растворены в воде, до достижения 1000 мл.

[0102]

Пример испытания 11: Испытание растворимости порошка

Подходящее количество соединения по настоящему изобретению помещали в подходящие контейнеры и 200 мкл JP-1 жидкости (вода добавлена к 2,0 г хлорида натрия и 7,0 мл хлористоводородной кислоты до достижения 1000 мл), JP-2 жидкости (1 объем воды добавлен к 1 объему раствора, в котором 3,40 г дигидрофосфата калия и 3,55 г безводного динатрий гидрофосфата растворены в воде до достижения 1000 мл) или 20 ммоль/л натрий таурохолата (ТСА) в JP-2 жидкости (JP-2 жидкость добавлена к 1,08 г ТСА до достижения 100 мл) добавляли к каждый контейнер. Когда соединение полностью растворялось, добавляли подходящее количество соединения по настоящему изобретению. После встряхивания в течение 1 часа при 37°C смесь фильтровали и 100 мкл метанола добавляли к 100 мкл каждого фильтра (двукратное разбавление). Степень разбавления изменяли при необходимости. Подтверждали отсутствие пузырьков воздуха и осадков и контейнеры герметично закрывали и встряхивали. Соединение по настоящему изобретению количественно оценивали методом абсолютной калибровочной кривой с использованием ВЭЖХ.

[0103]

Пример испытания 12: Тест Эймса

Соединение по настоящему изобретению оценивают на его мутагенность с использованием теста Эймса с штаммами *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 и штаммом *Escherichia coli* WP2uvrA в качестве испытываемых бактериальных штаммов. 0,1 мл DMSO раствора соединения по настоящему изобретению смешивают с 0,5 мл S9 смеси в метаболических активирующих условиях или 0,5 мл фосфатно-буферного раствора и 0,1 мл каждого испытываемого бактериального раствора в неметаболических активирующих условиях и смесью покрывают чашку с агаром с минимальным содержанием глюкозы вместе с 2 мл мягкого агара для покрытия,

содержащего гистидин и биотин или триптофан. Одновременно также осуществляют подобные тесты в отношении вещества, используемого в качестве отрицательного контроля (DMSO), и вещества, используемого в качестве положительного контроля (2-(2-фурил)-3-(5-нитро-2-фурил)акриламид, азид натрия, 9-аминоакридин или 2-аминоантрацен). После культивирования при 37°C в течение 48 часов появившиеся ревертантные колонии подсчитывают и оценивают путем сравнения с группой отрицательного контроля. Когда количество ревертантных колоний увеличивается зависимым от концентрации образом и превышает в два или более раз количество колоний в группе отрицательного контроля, определяют положительный результат (+).

[0104]

Пример испытания 13: Испытание для определения Nav

В целях оценки риска аритмогенеза, связанного с соединением по настоящему изобретению, эффекты соединения по настоящему изобретению на  $\text{Na}^+$  ток ( $I_{\text{Na}}$ ), который играет важную роль в процессе деполяризации миокарда, исследовали с использованием НЕК клеток, экспрессирующих потенциал-зависимый натриевый канал (Nav 1.5 канал), кодируемый SCN5A геном.

Клетку поддерживали при мембранном потенциале -100 мВ с использованием пэтч-кламп метода в формате целой клетки, используя автоматическую пэтч-кламп систему (QPatch; Sophion Bioscience A/S), затем регистрировали  $I_{\text{Na}}$ , индуцированный стимуляцией деполяризации при -10 мВ в течение 20 миллисекунд. Раствор 0,3% диметилсульфоксида во внеклеточном растворе (NaCl: 145 ммоль/л, KCl: 4 ммоль/л,  $\text{CaCl}_2$ : 2 ммоль/л,  $\text{MgCl}_2$ : 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота): 10 ммоль/л, ТЕА (гидроксид тетраэтиламмония): 10 ммоль/л, pH=7,4) использовали в качестве носителя. Носитель и раствор соединения по настоящему изобретению, растворенного при целевой концентрации во внеклеточном растворе, соответственно, прилагали к клетке в течение 5 минут или более при комнатной температуре. На основании полученного  $I_{\text{Na}}$  измеряли абсолютное значение максимального пикового тока на основании значения тока при мембранном потенциале покоя с использованием программы для анализа (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Затем рассчитывали максимальный пиковый ток при применении соединения по настоящему изобретению относительно максимального пикового тока при применении носителя для оценки влияния соединения по настоящему изобретению на  $I_{\text{Na}}$ .

(Результат)

Соединение I-2: 101%

Соединение I-15: 92,1%

Соединение II-31: 79%

На основании результатов, показывающих, что не наблюдали никакого явного увеличения тока, было определено, что соединение по настоящему изобретению не вызывает опасений по поводу аритмии из-за повышения Na тока.

[0105]

Пример испытания 14: Испытание для оценки активности против ВИЧ с использованием мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС) здоровых людей

Серийные разведения испытываемого образца получали в 96-луночном микропланшете (50 мкл/лунка).  $1,0 \times 10^5$ /лунка РВМС, стимулированных Фитогемагглютинином (РНА), и раствор вируса ВИЧ смешивали в количестве, соответствующем необходимому количеству лунок, и смеси давали прореагировать при 37°C в течение 1 часа. После реакции клеточную суспензию центрифугировали и супернатант сливали и инфицированные клетки распределяли в культуральной среде в необходимом количестве лунок при 150 мкл/лунка. Полученную среду распределяли при 150 мкл/лунка в 96-луночный микропланшет, содержащий исследуемый образец. Планшет перемешивали при помощи миксера для планшетов и культивировали в течение 4 дней в инкубаторе с CO<sub>2</sub>. Измеряли активность обратной транскриптазы в культуральной среде. ВИЧ-ингибирующую концентрацию 90% (EC90) определяли из кривой зависимости от концентрации с использованием следующей модели четырех-параметрической логистической кривой.

$$y = A + ((B - A) / (1 + (C/x)^D))$$

A=минимальный процент ингибирования (отрицательный контроль, 0%)

B=максимальный процент ингибирования (положительный контроль, 100%)

C=концентрация соединения в точке перегиба

D=коэффициент наклона

x=концентрация соединения

y=процент ингибирования (%)

(Результаты)

Соединение П-31: 0,73 нМ

Соединение П-51: 3,3 нМ

[0106]

Пример испытания 15: Испытание для оценки активности против ВИЧ в присутствии сывороточного белка человека

Серийные разведения испытываемого образца получали в 96-луночном микропланшете (50 мкл/лунка). Раствор сывороточного белка человека (50% концентрация сывороточного белка человека) распределяли при 100 мкл/лунка в 96-луночный микропланшет, содержащий исследуемый образец, и оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Для планшета, не содержащего сыворотку, культуральную среду распределяли при 100 мкл/лунка.  $3,0 \times 10^5$ /лунка клеток МТ-4 и 3 мкл/лунка вирусного раствора ВИЧ смешивали в количестве, соответствующем необходимому количеству лунок, и смеси давали прореагировать при 37°C в течение 1 часа. После реакции клеточную суспензию центрифугировали и супернатант сливали и инфицированные клетки распределяли в культуральной среде в количестве, соответствующем необходимому количеству лунок, при 50 мкл/лунка и распределяли при 50 мкл/лунка в 96-луночный микропланшет, содержащий исследуемый образец и

человеческий сывороточный белок (конечная концентрация человеческого сывороточного белка: 25%). Планшет перемешивали при помощи миксера для планшетов и культивировали в течение 4 дней в инкубаторе с CO<sub>2</sub>. Раствор МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) распределяли при 30 мкл/лунка. Планшету давали прореагировать в течение 1 часа в инкубаторе с CO<sub>2</sub>. 150 мкл супернатанта удаляли из каждой лунки так, чтобы не захватить клетки. 150 мкл раствора для лизиса клеток добавляли в каждую лунку и хорошо перемешивали при помощи миксера для планшетов до полного лизиса клеток. После перемешивания в планшете измеряли оптическую плотность смешанного при двух длинах волн 560 нм и 690 нм, используя микропланшетный ридер. Концентрацию 50% ингибирования ВИЧ (EC<sub>50</sub>) определяли по кривой зависимости от концентрации с использованием следующей модели четырех-параметрической логистической кривой.

$$y=A + ((B - A)/(1 + (C/x)^D))$$

A=минимальный процент ингибирования (отрицательный контроль, 0%)

B=максимальный процент ингибирования (положительный контроль, 100%)

C=концентрация соединения в точке перегиба

D=коэффициент наклона

x=концентрация соединения

y=процент ингибирования (%)

Изменение активности (PS) также рассчитывали на основании выражения, представленного ниже. Следует отметить, что PS представляет собой 100% экстраполированное значение концентрации человеческого сывороточного белка.

PS=4 x (EC<sub>50</sub> в присутствии 25% человеческого сывороточного белка/EC<sub>50</sub> в отсутствие человеческого сывороточного белка)

(Результат)

PS в присутствии человеческого сывороточного белка показано в таблице (100% экстраполированное значение).

Соединение П-31: 364

Соединение П-51: 236

[0107]

Пример получения

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтической композиции любым обычным путем, в частности, энтерально, например перорально, например, в форме таблетки или капсулы, или парентерально, например, в форме инъекции или суспензии, или местно, например, в форме лосьона, геля, мази или крема, или в трансназальной форме или в форме суппозитория. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, может быть получена способом смешивания, гранулирования или нанесения покрытия в соответствии с обычным способом. Например,

пероральную композицию можно получить в форме таблетки, гранулы или капсулы, содержащей эксципиент, разрыхлитель, связующее, лубрикант или т.п., и активный ингредиент или т.п. Кроме того, композицию для инъекций можно получить в форме раствора или суспензии, и она может быть стерилизована. Композиция для инъекций может также содержать консервант, стабилизатор, буферный агент и т.п.

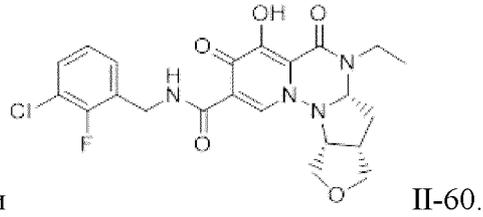
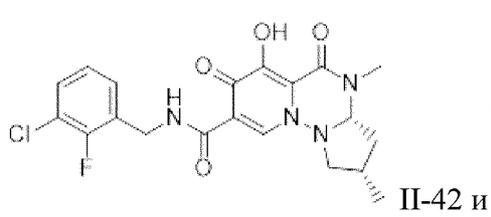
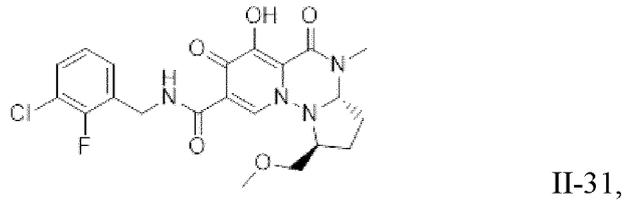
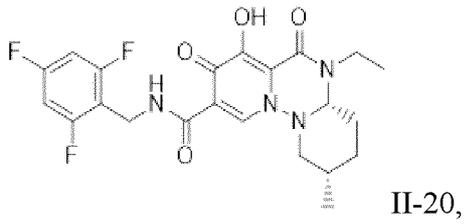
**[ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ]**

[0108]

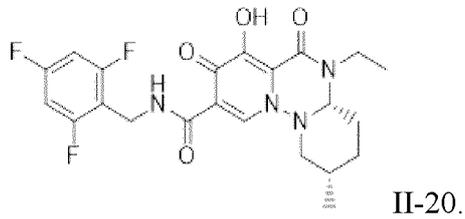
Соединение по настоящему изобретению обладает активностью, направленной на ингибирование интегразы, и/или активностью, направленной на ингибирование клеточного роста, против вируса, в частности ВИЧ. Следовательно, соединение по настоящему изобретению полезно для профилактики или лечения различных заболеваний, вирусных инфекций (например, СПИДа) и т.д., в которые вовлечена интегразы.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

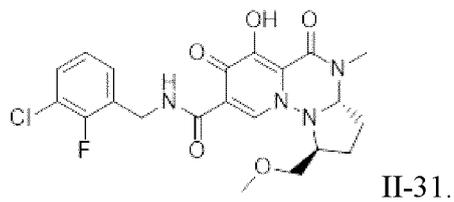
1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



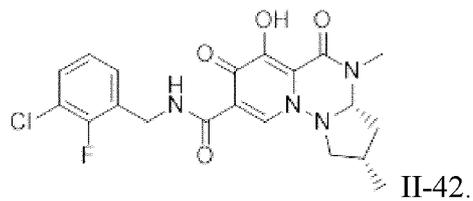
2. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



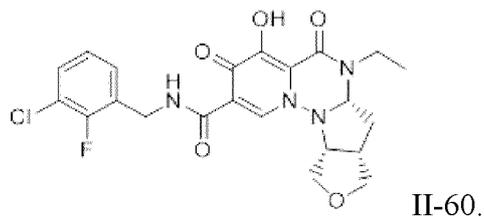
3. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



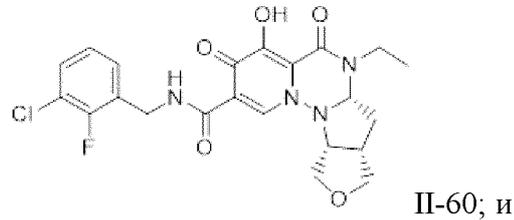
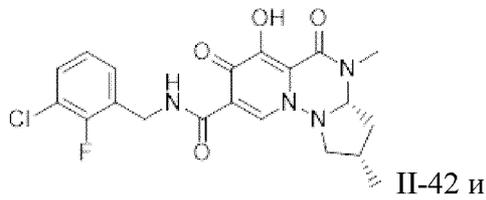
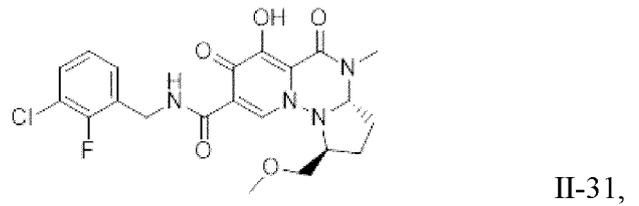
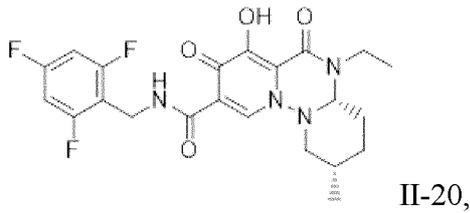
4. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



5. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

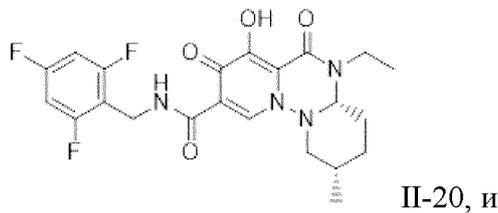


6. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции, включающая эффективное количество соединения, выбранного из группы, состоящей из



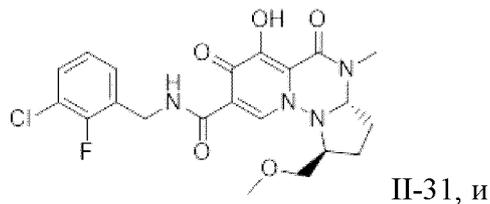
фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции по п.6, содержащая эффективное количество соединения



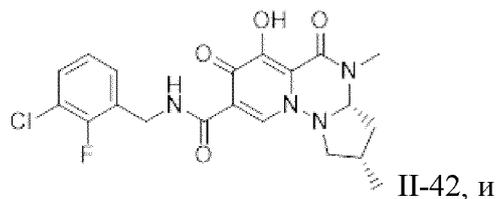
фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

8. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции по п.6, содержащая эффективное количество соединения



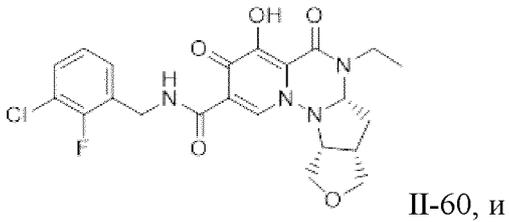
фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

9. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции по п.6, содержащая эффективное количество соединения



фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

10. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции по п.6, содержащая эффективное количество соединения



фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемый разбавитель.

11. Применение соединения по любому из пунктов 1-5 для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции.

12. Применение соединения по любому из пунктов 1-5 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекции.

13. Применение соединения по любому из пунктов 1-5 для получения лекарственного средства, обладающего анти-ВИЧ активностью.

По доверенности

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/021446

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C07D471/14 (2006.01) i, A61K31/53 (2006.01) i,  
A61K31/5383 (2006.01) i, A61K31/55 (2006.01) i,  
A61P31/18 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i, C07D498/14 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D471/14, A61K31/53, A61K31/5383, A61K31/55, A61P31/18,  
A61P43/00, C07D498/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/049675 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 03 May	1-19
Y	2007, claim 1, pages 87 and beyond, paragraph [0011], etc. & US 2009/0143356 A1: claim 1, pages 38 and beyond, paragraph [0140], etc. & JP 2008-540343 A & JP 2009-79058 A & US 2012/0208998 A1 & US 2008/0161271 A1 & US 2009/0318421 A1 & US 2012/0115875 A1 & US 2013/0172559 A1 & US 2014/0200209 A1 & US 2015/0232479 A1 & WO 2006/088173 A1 & WO 2006/116764 A1 & EP 1950212 A1 & EP 1852434 A1 & EP 2465580 A1 & EP 2527007 A1 & KR 10-2008-0009733 A & KR 10-2008-0064182 A & CN 101212903 A & CN 101346376 A & KR 10-2013-0133061 A & KR 10-2014-0097438 A & KR 10-2016-0003889 A	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 August 2019 (06.08.2019)

Date of mailing of the international search report  
13 August 2019 (13.08.2019)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer  
  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/021446

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	長瀬博監訳, 最新創薬化学上巻, 株式会社テクノミック, 1998, pp. 476, 494-495, (Translation and supervision by NAGASE, Hiroshi, "The Practice of Medicinal Chemistry", TECHNOMICS, INC.)	1-19
Y	社団法人日本化学会編, 光学異性体の分離 [季刊化学総説 No. 6], 株式会社学会出版センター, 1989, pp. 16-17, (Edition of The Chemical Society of Japan, "Resolution of Enantiomers" (KIKAN KAGAKU SOSETSU no. 6), GAKKAI SHUPPAN CENTER KK)	1-19