

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **014162**(13) **B3**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2010.10.29</b></p> <p>(45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением<br/><b>2023.06.05</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>200702080</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2006.04.28</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A01N 43/58</i> (2006.01)<br/><i>A01N 43/60</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/50</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/495</i> (2006.01)<br/><i>C07D 239/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 241/36</i> (2006.01)<br/><i>C07D 471/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 487/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 495/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 497/00</i> (2006.01)<br/><i>A61P 31/00</i> (2006.01)<br/><i>A61P 31/18</i> (2006.01)</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

---

(54) **ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ ИНГИБИТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ**

---

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <p>(31) <b>2005-131161; 2005-312076</b></p> <p>(32) <b>2005.04.28; 2005.10.27</b></p> <p>(33) <b>JP</b></p> <p>(43) <b>2008.04.28</b></p> <p>(86) <b>PCT/US2006/016604</b></p> <p>(87) <b>WO 2006/116764 2006.11.02</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ВАЙВ ХЕЛТКЕР КОМПАНИ (US);</b><br/><b>СИНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Джонс Брайан Элвин (US), Кавасуджи</b><br/><b>Такаши, Таиши Терухико, Таода</b><br/><b>Иошиюки (JP)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>US-2005/0054645</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|

- 
- (57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-a]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамиду и (4R,9aS)-5-гидрокси-4-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагидро-2H-1-окса-4a,8a-диаантрацен-7-карбоновой кислоты 2,4-дифторбензиламиду, обладающим ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ, а также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения. Указанные соединения могут эффективно применяться в способе ингибирования интегразы ВИЧ и для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Изобретение также относится к способам получения промежуточных соединений.
- 

**B3****014162****014162****B3**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, обладающим противовирусной активностью, в частности к полициклическим карбамоилпиридиновым производным, обладающим ингибиторной активностью против интегразы ВИЧ, и к фармацевтической композиции, содержащей данные производные, особенно агент против ВИЧ.

### Предпосылки создания изобретения

Среди вирусов вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), являющийся разновидностью ретровируса, как известно, вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Терапевтический агент для лечения СПИДа в основном выбирают из группы ингибиторов обратной транскриптазы (например, AZT, ЗТС) и ингибиторов протеазы (например, индинавир), но их применение, как показано, сопровождаются побочными эффектами, такими как нефропатия и появление устойчивых вирусов. Таким образом, желательна разработка агентов против ВИЧ, имеющих другой механизм действия.

С другой стороны, сообщают, что комбинированная терапия является эффективной в лечении СПИДа из-за частого возникновения устойчивого мутанта. Ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы клинически используют в виде агента против ВИЧ, однако агенты, имеющие такой же механизм действия, часто демонстрируют перекрестную устойчивость или лишь дополнительную активность. Поэтому желательны агенты против ВИЧ, имеющие другой механизм действия.

В обстоятельствах, указанных выше, внимание было сфокусировано на ингибиторе интегразы ВИЧ как на агенте против ВИЧ, имеющем новый механизм действия (ссылка: патентные документы 1 и 2). В качестве агента против ВИЧ, имеющего такой механизм действия, известны карбамоилзамещенное гидроксипиримидиновое производное (ссылка: патентные документы 3 и 4) и карбамоилзамещенное гидроксипирролидиновое производное (ссылка: патентный документ 5). Кроме того, была подана патентная заявка, касающаяся карбамоилзамещенного гидроксипиридинового производного (ссылка: патентный документ 6, пример 8).

Другие известные карбамоилпиридиновые производные включают в себя 5-алкоксипиридин-3-карбоксамидные производные и  $\gamma$ -пирон-3-карбоксамидные производные, которые представляют собой ингибитор роста растений или гербицид (ссылка: патентные документы 7-9).

Другие ингибиторы интегразы ВИЧ включают в себя N-содержащие конденсированные циклические соединения (ссылка: патентный документ 10).

Патентный документ 1: WO 03/0166275.

Патентный документ 2: WO 2004/024693.

Патентный документ 3: WO 03/035076.

Патентный документ 4: WO 03/035076.

Патентный документ 5: WO 2004/004657.

Патентный документ 6: заявка на патент Японии 2003-32772.

Патентный документ 7: патентная публикация Японии 1990-108668.

Патентный документ 8: патентная публикация Японии 1990-108683.

Патентный документ 9: патентная публикация Японии 1990-96506.

Патентный документ 10: WO 2005/016927.

### Описание изобретения

Проблема, которую должно решить данное изобретение.

Желательно разработать новый ингибитор интегразы.

Способы решения проблемы.

Авторы настоящего изобретения проводили интенсивные исследования для того, чтобы обнаружить, что новое полициклическое карбамоилпиридиновое производное обладает мощной ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ.

Более того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение по настоящему изобретению и фармацевтическая композиция, содержащая данное соединение, являются полезными в качестве противовирусного агента, противоретровирусного агента, агента против ВИЧ, агента против HTLV-1 (вирус Т-клеточного лейкоза человека типа I), агента против FIV (вирус иммунодефицита кошек) или агента против SIV (вирус иммунодефицита обезьян), особенно агента против ВИЧ или агента против СПИДа, для осуществления настоящего изобретения, показанного ниже.

Настоящее изобретение относится к соединению (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-a]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид, его энантиомерам; его диастереомерам; смесям его энантиомеров; смесям его диастереомеров; смесям его диастереомеров и энантиомеров; и его фармацевтически приемлемым солям.

Настоящее изобретение также относится к соединению (4R,9aS)-5-гидрокси-4-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагидро-2H-1-окса-4a,8a-диазаантрацен-7-карбоновой кислоты 2,4-дифторбензиламид, его энантиомерам; его диастереомерам; смесям его энантиомеров; смесям его диастереомеров; смесям его диастереомеров и энантиомеров; и его фармацевтически приемлемым солям.

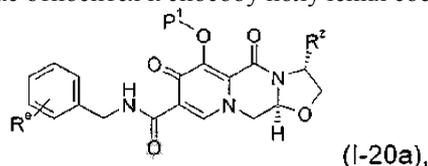
В одном из вариантов осуществления фармацевтически приемлемая соль указанных соединений представляет собой натриевую соль.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, обладающей ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ, содержащей любое из вышеуказанных соединений, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

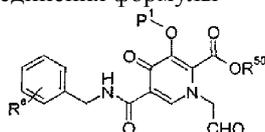
В одном из вариантов указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы.

В одном из вариантов указанная фармацевтическая композиция представляет собой агент против ВИЧ.

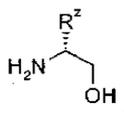
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-20a)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил; включающему конденсирование соединения формулы

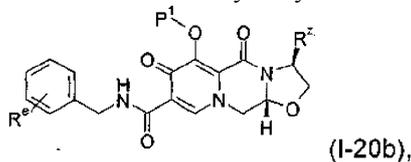


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы

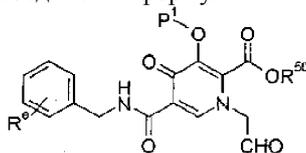


где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси; с образованием соединения формулы (I-20a).

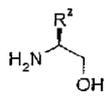
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-20b)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил; включающему конденсирование соединения формулы

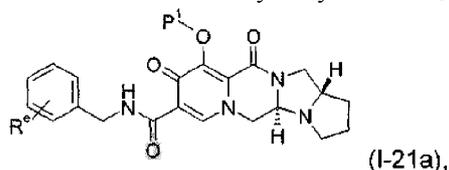


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы



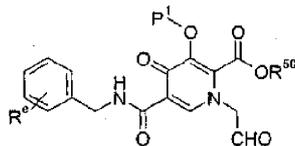
где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси; с образованием соединения формулы (I-21a).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-21a)

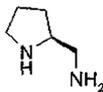


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил- $C_{1-8}$ алкил;

включающему конденсирование соединения формулы



где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; с соединением формулы

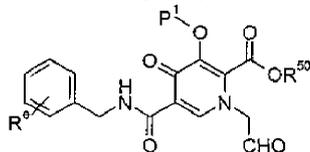


с образованием соединения формулы (I-21a).

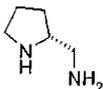
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-21b)



где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; включающему конденсирование соединения формулы

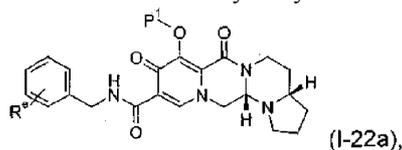


где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; с соединением формулы

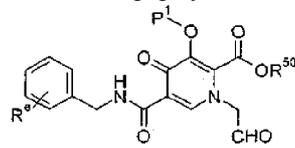


с образованием соединения формулы (I-21b).

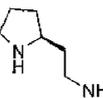
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-22a)



где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; включающему конденсирование соединения формулы

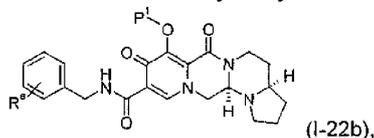


где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; с соединением формулы



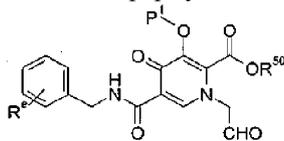
с образованием соединения формулы (I-22a).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-22b)

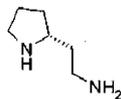


где Rᵉ представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

включающему конденсирование соединения формулы

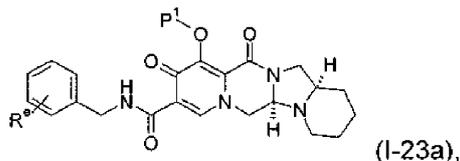


где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;  
с соединением формулы

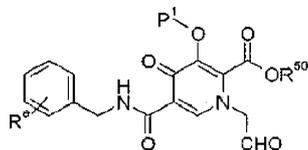


с образованием соединения формулы (I-22b).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-23a)



где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;  
включающему конденсирование соединения формулы

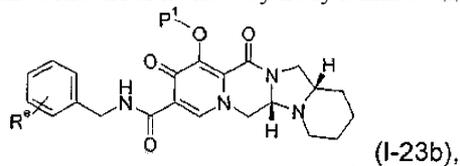


где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;  
с соединением формулы

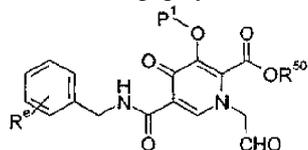


с образованием соединения формулы (I-23a).

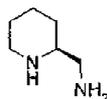
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-23b)



где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;  
включающему конденсирование соединения формулы

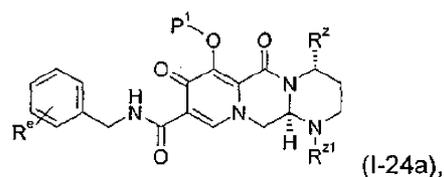


где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;  
с соединением формулы

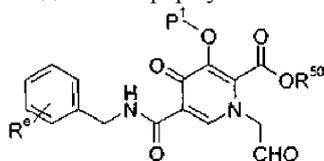


с образованием соединения формулы (I-23b).

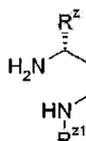
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-24a)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил, включающему конденсирование соединения формулы



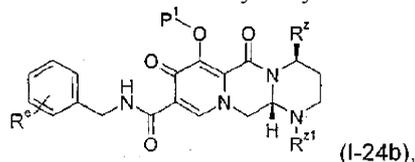
где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы



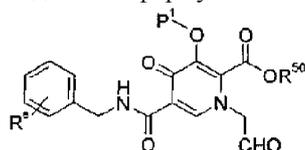
где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;

с образованием соединения формулы (I-24a).

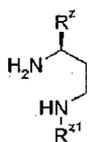
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I-24b)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил, включающему конденсирование соединения формулы



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы

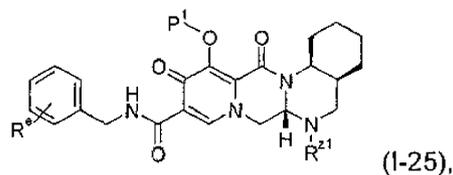


где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный

гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;

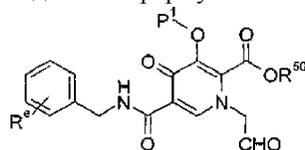
с образованием соединения формулы (I-24b).

Настоящее изобретение также относится к способу получения рацемического соединения формулы (I-25)

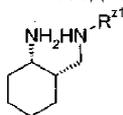


где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

включающему конденсирование соединения формулы



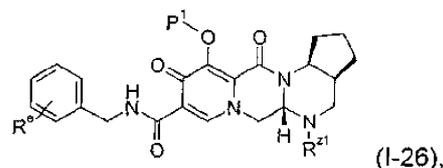
где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил; с рацемическим соединением формулы



где R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;

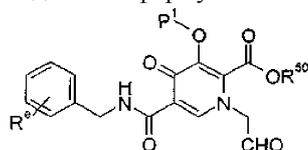
с образованием рацемического соединения формулы (I-25).

Настоящее изобретение также относится к способу получения рацемического соединения формулы (I-26)



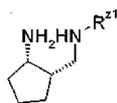
где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

включающему конденсирование соединения формулы



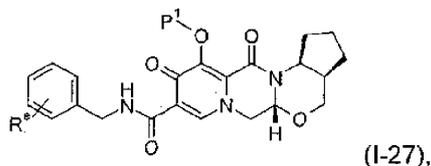
где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

с рацемическим соединением формулы

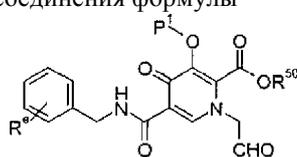


где  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил; с образованием рацемического соединения формулы (I-26).

Настоящее изобретение также относится к способу получения рацемического соединения формулы (I-27)



где  $R^e$  представляет собой галоген;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающему конденсирование соединения формулы



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

с рацемическим соединением формулы



с образованием рацемического соединения формулы (I-27).

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования интегразы ВИЧ, включающему введение эффективного количества соединения согласно любому из указанных выше.

Указанные выше соединения настоящего изобретения используются для применения в консервативном лечении.

Настоящее изобретение также относится к применению указанных выше соединений настоящего изобретения в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции.

### Эффект изобретения

Соединения по настоящему изобретению обладают ингибиторной активностью в отношении интегразы и/или ингибирующей клеточный рост активность против вируса, особенно ВИЧ. Соответственно, они являются полезными для предупреждения или лечения различных заболеваний, опосредованных интегразой или вирусными инфекционными заболеваниями (например, СПИД). Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ получения диастереомера, его смеси или рацемата.

### Предпочтительное воплощение изобретения

Термины, используемые в данном описании, объяснены ниже. Каждый термин, один или в комбинации с другим термином, означает следующее.

"Низший алкил" означает прямой или разветвленный  $C_1-C_{10}$ -алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил и н-гексил, и предпочтительным является  $C_1-C_3$ -алкил, более предпочтительным является метил, этил или н-пропил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил, изогексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил, предпочтительно  $C_1-C_6$ -низший алкил, более предпочтительно  $C_1-C_4$ -низший алкил, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил и изогексил.

Когда низший алкил прерван " $-N=$ " или " $=N-$ ", тогда низший алкил может иметь двойную связь с образованием  $-CH_2-N=CH_2$ ,  $-CH=N-CH_3$  и т.д.

"Циклоалкил" означает  $C_3-C_8$ -циклический насыщенный углеводород, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил, предпочтительно  $C_3-C_6$ -циклоалкил.

"Циклоалкил-низший алкил" означает низший алкил, замещенный вышеупомянутым циклоалкилом, такой как циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил и циклогексилэтил, предпочтительно  $C_3-C_6$ -циклоалкил-низший алкил.

"Арил" означает моноциклический ароматический углеводород (например, фенил) и полициклический углеводород (например, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил, 9-антрил, 1-фенантрил, 2-

фенантрин, 3-фенантрин, 4-фенантрин, 9-фенантрин), предпочтительно фенил или нафтил (например, 1-нафтил, 2-нафтил).

"Аралкил" или "арил-низший алкил" означает вышеупомянутый низший алкил, замещенный вышеупомянутым арилом в количестве от 1 до 3, такой как бензил, дифенилметил, трифенилметил, фенетил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, предпочтительно бензил.

"Гетероциклическая группа" означает "гетерокольцо" или "гетероарил".

"Гетерокольцо" означает неароматическое кольцо, которое имеет по меньшей мере один из N, O и/или S в кольце и может быть связано в любом подходящем положении, предпочтительно 5-7-членное кольцо, такое как 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 1-пиразолидинил, 3-пиразолидинил, 4-пиразолидинил, пиперидино, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-пиперидил, 1-пиперадинил, 2-пиперадинил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, морфолино и тетрагидропиранил. Неароматическое кольцо представляет собой насыщенное или ненасыщенное кольцо.

"Гетероарил" означает моноциклическое ароматическое кольцо гетеротипа или конденсированное ароматическое кольцо гетеротипа.

"Моноциклическое ароматическое кольцо гетеротипа" означает 5-8-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 4 из O, S, P и/или N и может быть связано в любом подходящем положении.

"Конденсированное ароматическое кольцо гетеротипа" означает группу, где ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 4 из O, S, P и/или N конденсировано с 5-8-членным(и) ароматическим(и) кольцом(ами) или другим(и) 5-8-членным(и) ароматическим(и) гетерокольцом(ами) в количестве от 1 до 4.

Примеры "гетероарила" включают в себя фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пирролил (например, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), имидазолил (например, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил), пиразолил (например, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 4-пиразолил), триазолил (например, 1,2,4-триазол-1-ил, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-4-ил), тетразолил (например, 1-тетразолил, 2-тетразолил, 5-тетразолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), тиадиазолил, изотиазолил (например, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), фуразанил (например, 3-фуразанил), пиразинил (например, 2-пиразинил), оксадиазолил (например, 1,3,4-оксадиазол-2-ил), бензофурил (например, 2-бензо[b]фурил, 3-бензо[b]фурил, 4-бензо[b]фурил, 5-бензо[b]фурил, 6-бензо[b]фурил, 7-бензо[b]фурил), бензотиенил (например, 2-бензо[b]тиенил, 3-бензо[b]тиенил, 4-бензо[b]тиенил, 5-бензо[b]тиенил, 6-бензо[b]тиенил, 7-бензо[b]тиенил), бензоимидазолил (например, 1-бензоимидазолил, 2-бензоимидазолил, 4-бензоимидазолил, 5-бензоимидазолил), дибензофурил, бензооксазолил, хиноксалинил (например, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 6-хиноксалинил), циннолинил (например, 3-циннолинил, 4-циннолинил, 5-циннолинил, 6-циннолинил, 7-циннолинил, 8-циннолинил), хиназолинил (например, 2-хиназолинил, 4-хиназолинил, 5-хиназолинил, 6-хиназолинил, 7-хиназолинил, 8-хиназолинил), хинолил (например, 2-хинолил, 3-хинолил, 4-хинолил, 5-хинолил, 6-хинолил, 7-хинолил, 8-хинолил), фталазинил (например, 1-фталазинил, 5-фталазинил, 6-фталазинил), изохинолил (например, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 7-изохинолил, 8-изохинолил), пуринил, птеридинил (например, 2-птеридинил, 4-птеридинил, 6-птеридинил, 7-птеридинил), карбазолил, фенантридинил, акридинил (например, 1-акридинил, 2-акридинил, 3-акридинил, 4-акридинил, 9-акридинил), индолил (например, 1-индолил, 2-индолил, 3-индолил, 4-индолил, 5-индолил, 6-индолил, 7-индолил), изоиндолил, феназинил (например, 1-феназинил, 2-феназинил) или фенотиадинил (например, 1-фенотиадинил, 2-фенотиадинил, 3-фенотиадинил, 4-фенотиадинил).

"Гетероцикл" означает цикл, который может приводить к вышеупомянутой гетероциклической группе.

"Гетероциклическая группа-низший алкил" или "гетероцикл-низший алкил" означает низший алкил, замещенный вышеупомянутой гетероциклической группой.

"Гетероциклическая группа-окси" или "гетероциклокси" означает оксигруппу, присоединенную к вышеупомянутой гетероциклической группе.

"Гетероциклическая группа-карбонил" или "гетероциклкарбонил" означает карбонил, присоединенный к вышеупомянутой гетероциклической группе.

"Низший алкокси" или "алкокси" означает оксигруппу, присоединенную к вышеупомянутому низшему алкилу, такую как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси.

"Низший алкилкарбонил", "циклоалкилкарбонил", "циклоалкил-низший алкилкарбонил", "низший алкоксикарбонил", "арилкарбонил", "арил-низший алкилкарбонил", "арилоксикарбонил", "гетероциклкарбонил", "гетероцикл-низший алкилкарбонил" и "гетероциклоксикарбонил" каждый означает карбонил, присоединенный к вышеупомянутым группам "низший алкил", "циклоалкил", "циклоалкил-низший алкил", "низший алкокси", "арил", "арил-низший алкил", "арилокси", "гетероцикл", "гетероцикл-низший

алкил" и "гетероциклокси", соответственно.

Когда заместитель(и) представлен(ы) на группе "возможно замещенный низший алкил", "возможно замещенный циклоалкил", "возможно замещенный циклоалкил-низший алкил", "возможно замещенный низший алкенил", "возможно замещенный низший алкокси", "возможно замещенный арил", "возможно замещенный арил-низший алкил", "возможно замещенный арилокси", "возможно замещенный арилокси-низший алкил", "возможно замещенный гетероцикл", "возможно замещенная гетероциклическая группа", "возможно замещенный гетероцикл-низший алкил", "возможно замещенный гетероциклокси", "возможно замещенный низший алкенилокси", "возможно замещенный низший алкилкарбонил", "возможно замещенный циклоалкилкарбонил", "возможно замещенный циклоалкил-низший алкилкарбонил", "возможно замещенный низший алкоксикарбонил", "возможно замещенный арилкарбонил", "возможно замещенный арил-низший алкилкарбонил", "возможно замещенный арилоксикарбонил", "возможно замещенный гетероциклкарбонил", "возможно замещенный гетероцикл-низший алкилкарбонил", "возможно замещенный гетероциклоксикарбонил", "возможно замещенный остаток фосфорной кислоты", "возможно замещенный карбоцикл" или "возможно замещенный гетероцикл", тогда каждый может быть замещен одинаковой(ыми) или разной(ыми) группой(ами) в количестве от 1 до 4, выбранной(ыми) из группы заместителей В в любом положении.

Примеры группы заместителей В включают в себя гидроксиды, карбоксы, галоген (F, Cl, Br, I), галогено-низший алкил (например, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), галогено-низший алкокси (например, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), низший алкил (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил), низший алкенил (например, винил), низший алкинил (например, этинил), циклоалкил (например, циклопропил), циклоалкенил (например, циклопропенил), низший алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, бутокси), низший алкенилокси (например, винилокси, аллилокси), низший алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), нитро, нитрозо, возможно замещенный амино (например, алкиламино (например, метиламино, этиламино, диметиламино)), ациламино (например, ацетиламино, бензоиламино), аралкиламино (например, бензиламино, тритиламино), гидроксидамино, азидо, арил (например, фенил), аралкил (например, бензил), циано, изоциано, изоцианат, тиоцианат, изотиоцианат, меркапто, алкилтио (например, метилтио), алкилсульфонил (например, метансульфонил, этансульфонил), возможно замещенный алкилсульфониламино (например, метансульфониламино, этансульфониламино, N-метилсульфонил-N'-метиламино), возможно замещенный карбамоил (например, алкилкарбамоил (например, метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил)), сульфамид, ацил (например, формил, ацетил), формилокси, галогеноформил, оксаль, тиоформил, тиокарбоксы, дитиокарбоксы, тиокарбамоил, сульфино, сульфо, сульфоамино, гидразино, азидо, уреидо, амизино, гуанидино, фталимидо, оксо, остаток фосфорной кислоты; низший алкил, который замещен остатком фосфорной кислоты и может быть прерван гетероатомной(ыми) группой(ами); арил, замещенный остатком фосфорной кислоты; аралкил, замещенный остатком фосфорной кислоты; гидроксил-низший алкил, предпочтительно гидроксиды, карбоксы, галоген (F, Cl, Br, I), галогено-низший алкил (например, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), галогено-низший алкокси (например, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), низший алкил (например, метил, этил, изопропил, трет-бутил), низший алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, бутокси), возможно замещенный амино (например, алкиламино (например, метиламино, этиламино, диметиламино)), оксо или остаток фосфорной кислоты.

Примеры заместителя "возможно замещенного амино" или "возможно замещенного карбамоила" включают в себя моно- или динизший алкил, низший алкилкарбонил, низший алкилсульфонил, возможно замещенный низший алкил (например, метил, этил, изопропил, бензил, карбамоилалкил (например, карбамоилметил)), моно- или динизший алкилкарбамоил-низший алкил (например, диметилкарбамоилэтил), гидроксил-низший алкил, гетероцикл-низший алкил (например, морфолиноэтил, тетрагидропиридилэтил), алкоксикарбонил-низший алкил (например, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил), моно- или динизший алкиламино-низший алкил (например, диметиламиноэтил), низший алкокси-низший алкил (например, метоксиэтил, этоксиметил, этоксиэтил, изопропоксиэтил), ацил (например, формил), возможно замещенный низший алкилкарбонил (например, ацетил, пропионил, бутилил, изобутилил, валерил, изовалерил, пивалоил, гексаноил, октаноил, метоксиэтилкарбонил, 2,2,2-трифторэтилкарбонил, этоксикарбонилметилкарбонил), низший алкокси-низший алкилкарбонил (например, метоксиэтилкарбонил), низший алкилкарбамоил-низший алкилкарбонил (например, метилкарбамоилэтилкарбонил), алкоксикарбонилацетил, возможно замещенный арилкарбонил (например, бензоил, толоил), возможно замещенный аралкил (например, бензил, 4-фторбензил), гидроксиды, возможно замещенный низший алкилсульфонил (например, метансульфонил, этансульфонил, изопропилсульфонил, 2,2,2-трифторэтансульфонил, бензилсульфонил, метоксиэтилсульфонил), низший алкил или арилсульфонил, возможно замещенный галогеном (например, бензолсульфонил, толуолсульфонил, 4-фторбензолсульфонил, фторбензолсульфонил), циклоалкил (например, циклопропил), арил, возможно замещенный низшим алкилом (например, фенил), низший алкиламиносульфонил (например, метиламиносульфонил, диметиламиносульфонил), низший алкиламинокарбонил (например, диметиламинокарбонил), низший алкоксикарбонил (например, этоксикарбонил), циклоалкилкарбонил (например, циклопро-

пилкарбонил, циклогексилкарбонил), возможно замещенный сульфамойл (например, сульфамойл, метилсульфамойл, диметилсульфамойл), низший алкилкарбониламино (например, метилкарбониламино), гетероцикл (например, морфолино, тетрагидропиранил), возможно замещенный аминами (например, моно- или диалкиламино (например, диметиламино), формиламино).

В отношении аминами "возможно замещенного аминами", "возможно замещенного карбамоила" или "возможно замещенного карбамоилкарбонила", два заместителя на аминами вместе с соседним атомом N могут образовывать N-содержащий гетероцикл, который возможно содержит S и/или O в данном кольце (предпочтительно 5-7-членном кольце или насыщенном кольце) и возможно замещен группой оксо или гидроксид. Возможный атом S в данном кольце может быть замещен группой оксо. N-содержащий гетероцикл представляет собой предпочтительно 5- или 6-членное кольцо, такое как пиперадинил, пиперидино, морфолино, пирролидино, 2-оксопиперидино, 2-оксопирролидино, 4-гидроксиморфолино.

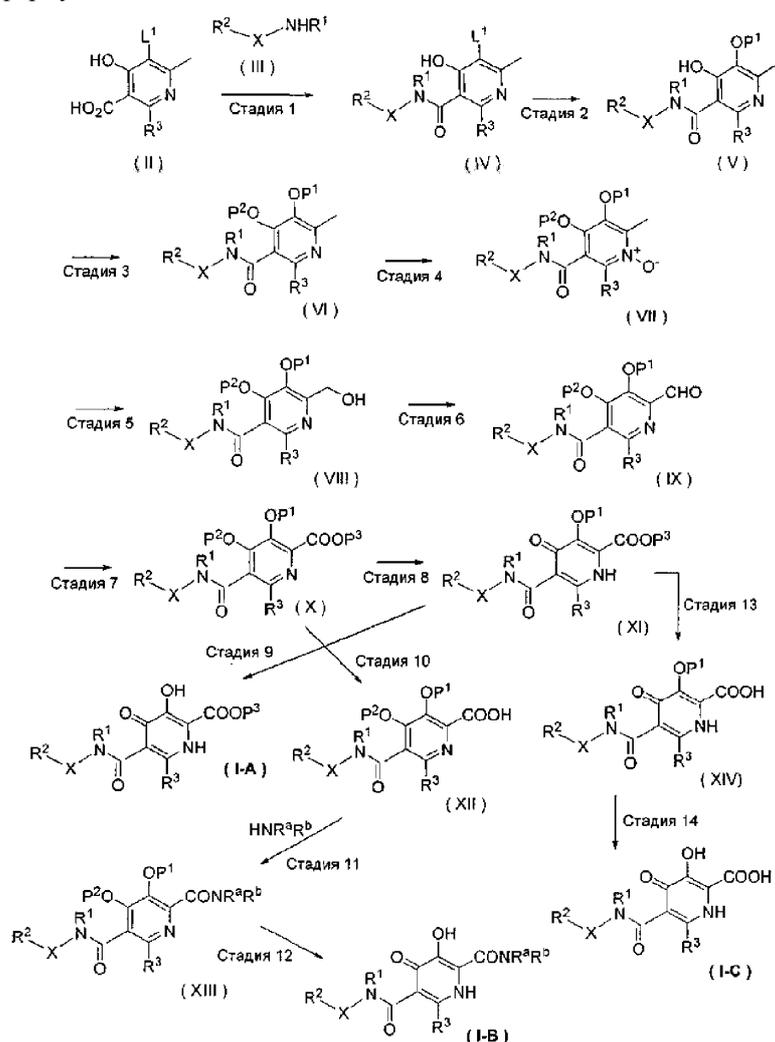
#### **Более предпочтительные воплощения**

Структура соединений настоящего изобретения вносит вклад в удивительно мощную ингибиторную активность в отношении интегразы и/или ингибирующую клеточный рост активность против вируса, включая ВИЧ. В настоящем изобретении предложены фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанных соединений. Теоретически возможные таутомер, геометрический изомер, оптически активное соединение и его рацемат все находятся в рамках изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению включают в себя в качестве основных солей, например, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция или магния; аммониевые соли; соли алифатических аминов, такие как соли триметиламина, триэтиламина, дициклогексиламина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina или прокаина; соли аралкиламина, такие как соли N,N-дибензилэтилендиамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; четвертичные аммониевые соли, такие как тетраметиламмониевые соли, тетраэтиламмониевые соли, бензилтриметиламмониевые соли, бензилтриэтиламмониевые соли, бензилтрибутиламмониевые соли, метилтриоктиламмониевые соли или тетрабутиламмониевые соли; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина или соли лизина. Кислотные соли включают в себя, например, соли минеральных кислот, такие как гидрохлорид, сульфаты, нитраты, фосфаты, карбонаты, гидрокарбонаты или перхлорат; соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, лактаты, малеаты, фумараты, соли винной кислоты, малаты, цитраты, аскорбаты, соли муравьиной кислоты; сульфонаты, такие как метансульфонаты, изетионаты, бензолсульфонаты или пара-толуолсульфонаты; и соли кислых аминокислот, такие как аспартаты или глутаматы.

Сольваты соединения по настоящему изобретению включают в себя алкогольаты и гидраты. Общий способ получения настоящего соединения будет приведен в качестве примера ниже.

Способ получения сырого вещества.  
Химическая формула 41



где L<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу (например, галоген); P<sup>1</sup> и P<sup>2</sup> представляют собой защитную группу для гидроксигруппы; P<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для карбоксигруппы (например, низший алкил); R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород или заместитель на аминогруппе. R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арил, возможно замещенный атомами галогена в количестве от 1 до 3; R<sup>3</sup> представляет собой водород.

Примеры защитной группы для гидроксигруппы (P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>) включают в себя ацил (например, ацетил, пивалоил, бензоил), аралкил (например, бензил), низший алкил (например, метил), алкоксиалкил (например, метоксиметил, метоксиэтил), низший алкилсульфонил (например, метансульфонил), арилсульфонил (например, бензолсульфонил, толуолсульфонил), алкоксикарбонил (например, метоксикарбонил) и т.п.

В качестве примера защитной группы для карбоксигруппы (P<sup>3</sup>) приведены низший алкил (например, метил, этил) и аралкил (например, бензил).

Первая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию конденсирования соединения (II) и соединения (III) для синтеза соединения (IV). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции амидирования карбоновой кислоты, которую осуществляют как обычно. Соединение (II) может вступать в реакцию в том виде, как оно есть, или может вступать в реакцию после превращения в соответствующий хлорангидрид или активный сложный эфир. Предпочтительно реакцию осуществляют в подходящем растворителе в присутствии конденсирующего агента.

В качестве конденсирующего агента могут быть использованы дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид и т.п. При необходимости может быть добавлен реагент, такой как 1-гидроксibenзотриазол и N-гидроксисукцинимид, или основание, такое как триэтиламин, N-метилморфолин и пиридин.

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от комнатной температуры до 70°C.

В качестве реакционного растворителя может быть широко использован непротонный растворитель.

тель, предпочтительными являются тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан, диметилформамид (DMF), метиленхлорид, хлороформ и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 9 до 17 ч.

Вторая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию введения защищенной гидроксигруппы ( $OP^1$ ) в соединение (IV) с получением соединения (V). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции алкоксилирования, которую осуществляют как обычно.

Например, соединение (V), в котором  $P^1$  представляет собой метил, может быть синтезировано путем взаимодействия соединения (IV) с алколюлятом металла (например, метилатом натрия).

Температура реакции составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 80 до 120°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены спирт, диметилформамид (DMF) и диметилсульфоксид (DMSO).

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 5 до 10 ч.

Третья стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию защиты гидроксигруппы соединения (V) с получением соединения (VI). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции защиты гидроксигруппы, которую осуществляют как обычно. Например, используя диизопропилазодикарбоксилат или диэтилазодикарбоксилат вместе со спиртом и различными фосфинами, можно синтезировать соединение (VI), в котором  $P^2$  представляет собой алкил.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры.

В качестве примера реакционного растворителя приведены THF, толуол, дихлорметан и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно 1-3 ч.

Четвертая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию окисления атома азота соединения (VI) с получением соединения (VII). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции окисления с использованием окисляющего агента, которую осуществляют как обычно.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от температуры охлаждения на льду до комнатной температуры.

В качестве примера реакционного растворителя приведены хлороформ, метиленхлорид, уксусная кислота и т.п.

Примеры окислителя включают в себя метахлорнадбензойную кислоту, перекись водорода и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 5 ч.

Пятая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию гидроксирования метильной группы соединения (VII). Предпочтительно после ацетоксилирования путем взаимодействия с уксусным ангидридом (температура реакции от 0 до 150°C, предпочтительно от 120 до 140°C), продукт может быть гидролизован (например, путем обработки основанием (например, гидроксидом щелочных металлов)).

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 2 ч для ацетоксилирования и от 0,5 до 1 ч для гидролиза.

Шестая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию окисления гидроксигруппы соединения (VIII) для синтеза соединения (IX).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от комнатной температуры до 70°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены хлороформ и т.п.

В качестве примера окисляющего агента приведены диметилсульфоксид и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,1 до 1 ч.

Седьмая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию окисления формильной группы соединения (IX) для синтеза соединения (X).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от температуры охлаждения на льду до комнатной температуры.

В качестве примера реакционного растворителя приведены спирт и т.п.

В качестве примера окисляющего агента приведены гидроксид калия и йод.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 3 ч.

Восьмая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с группировки  $OP^2$  соединения (X) для синтеза соединения (XI). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием

реакции удаления защитной группы с гидроксигруппы, которую осуществляют как обычно.

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от температуры охлаждения на льду до комнатной температуры.

В качестве примера реакционного растворителя приведены ацетонитрил, метиленхлорид, THF и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно 1-3 ч.

Девятая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с группировки  $OR^1$  соединения (X) для синтеза соединения (I-A). Данную реакционную смесь можно обработать предпочтительно кислотой Льюиса (например, хлорид алюминия).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от 10 до 50°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены метиленхлорид, THF и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно 1-3 ч.

Десятая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты со сложноэфирной группировки ( $COOR^3$ ) соединения (X) для синтеза карбоновой кислоты (XII). Предпочтительно может быть осуществлен гидролиз щелочью (например, NaOH).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от 10 до 50°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены метанол, вода и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от нескольких минут до 2 ч.

Карбоновая кислота (XII) может быть превращена в различные производные (например, амид).

Одиннадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XII) с различными аминами для синтеза соединения (XIII). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции амидирования карбоновой кислоты, которую осуществляют как обычно, и, например, данная реакция может быть осуществлена в качестве первой стадии.

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от комнатной температуры до 70°C.

В качестве реакционного растворителя может быть широко использован непротонный растворитель и предпочтительными являются тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан, диметилформамид (DMF), метиленхлорид, хлороформ и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от нескольких минут до 3 ч.

Амидная группировка полученного соединения (XIII) может быть дополнительно химически модифицирована (например, N-алкилирование).

Двенадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с группировок  $OR^1$  и  $OR^2$  соединения (XIII) для синтеза соединения (I-B). Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с условием реакции удаления защитной группы с гидроксигруппы, которую осуществляют как обычно.

Например, когда используют гидрохлорид пиридина, тогда температура реакции составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 150 до 180°C.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 5 мин.

Тринадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты со сложноэфирной группировки ( $COOR^3$ ) соединения (XI) для синтеза карбоновой кислоты (XIV). Предпочтительно может быть осуществлен гидролиз щелочью (например, гидроксид лития).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от 10 до 50°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены метанол, вода и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от нескольких минут до 3 ч.

Четырнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с группировки  $OR^1$  соединения (XIV) для синтеза соединения (I-C). Данную реакционную смесь можно обработать предпочтительно кислотой Льюиса (например, трибромид бора).

Температура реакции составляет от 0 до 150°C, предпочтительно от температуры охлаждения на льду до комнатной температуры.

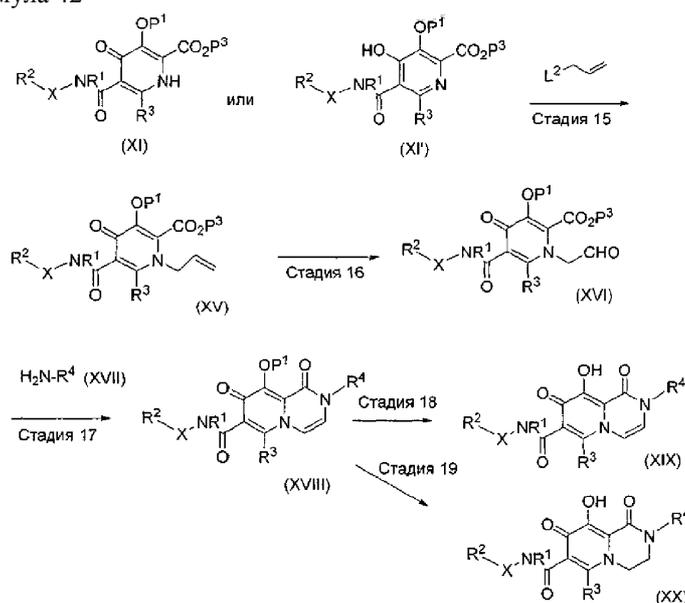
В качестве примера реакционного растворителя приведены дихлорметан и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от нескольких минут до 5 ч.

Моноциклическое карбамоилпиридиновое производное, полученное выше, превращают в бициклическое соединение следующим способом.

Способ 1.

Химическая формула 42



где R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, P<sup>1</sup>, P<sup>3</sup> являются такими, как определено выше, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub>алкил, замещенный группой C<sub>1-6</sub>алкокси, и L<sup>2</sup> представляет собой уходящую группу, такую как галоген и т.д.

Пятнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XI) или соединения (XI'), которое является его таутомером, с аллильным соединением для синтеза соединения (XV). Соединение (XI) может быть синтезировано, например, в соответствии со способом из примера А-1.

Реакцию осуществляют предпочтительно в присутствии основания (например, карбонат цезия). Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 40°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диметилформамид и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 10 ч.

Шестнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию окисления соединения (XV) для синтеза соединения (XVI). В качестве примера окисляющего агента приведены тетраоксид осмия и тетраоксид осмия и щелочного металла (например, K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>).

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 40°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 5 ч.

Семнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XVI) с амином (XVII) для осуществления дегидратирования-конденсирования для синтеза соединения (XVIII).

Температура реакции составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 140 до 180°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены метиленхлорид, ацетонитрил и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 1,5 ч.

Восемнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с соединения (XVIII), предпочтительно кислотой, для синтеза соединения (XIX), и может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции удаления защиты с защищенной гидроксигруппы.

Температура реакции составляет от 0 до 200°C.

В качестве примера кислоты приведены гидрохлорид пиридина, трифторуксусная кислота и т.п.

В качестве примера реакционного растворителя приведены указанная кислота и триметилсилилоид.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 15 мин до 1 ч.

Девятнадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию восстановления соединения (XVIII) для синтеза соединения (XX).

В качестве примера восстанавливающего агента приведены H<sub>2</sub>/Pd-C и т.п. Температура реакции со-

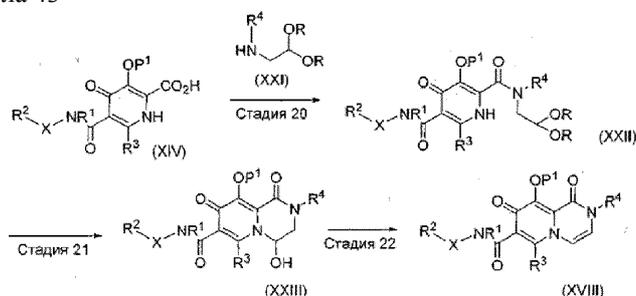
ставляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 30°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диметилформамид, метанол, тетрагидрофуран и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 5 до 20 ч.

Способ 2.

Промежуточное соединение (XVIII) может быть также синтезировано способом, показанным ниже. Химическая формула 43



Двадцатая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XIV) с соединением (XXI) для синтеза соединения (XXII). Настоящая реакция может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции амидирования.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 50°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диметилформамид, метиленхлорид, тетрагидрофуран и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 10 ч.

Двадцать первая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XXII) с кислотой для осуществления удаления защиты и внутримолекулярного замыкания кольца для синтеза соединения (XXIII). Настоящая реакция может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции удаления ацетальной защитной группы.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от комнатной температуры до 80°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диоксан, тетрагидрофуран и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 1 ч.

В качестве примера кислоты приведены соляная кислота и пара-толуолсульфоновая кислота.

Двадцать вторая стадия.

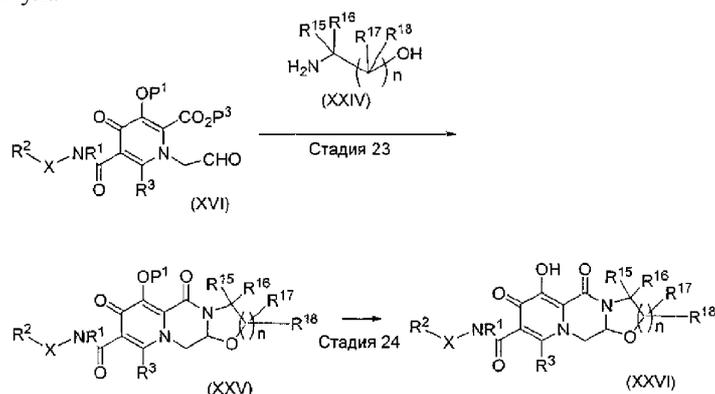
Настоящая стадия представляет собой реакцию дегидратирования соединения (XXIII) для синтеза соединения (XXIV). Настоящая реакция может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции дегидратирования.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от комнатной температуры до 80°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены ацетонитрил, метиленхлорид и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 5 ч.

Способ 3.

Химическая формула 44



Двадцать третья стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XVI) с амином (XXIV) для осуществления дегидратирования-конденсирования для синтеза соединения (XXV) в соответствии с семнадцатой стадией или способом синтеза соединения 17-1. Предпочтительно в качестве катализатора реакции добавляют кислоту (например, уксусную кислоту), и используют прибор для проведения реакций в микроволновом реакторе.

Температура реакции составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 140 до 180°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены метиленхлорид, ацетонитрил и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 1,5 ч.

Двадцать четвертая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с соединения (XXV), предпочтительно кислотой, для синтеза соединения (XXVI) в соответствии с восемнадцатой стадией и может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции удаления защиты с защищенной гидроксигруппы.

Температура реакции составляет от 0 до 200°C.

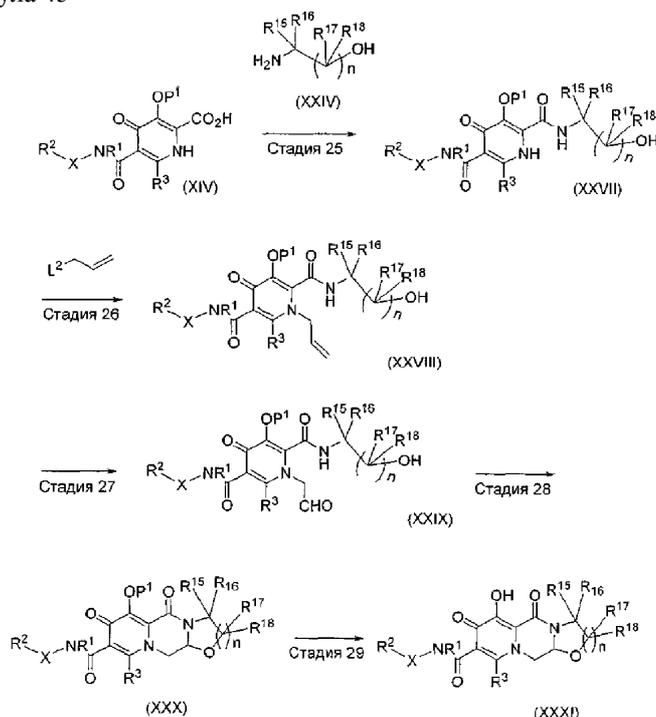
В качестве примера кислоты приведены гидрохлорид пиридина, трифторуксусная кислота и т.п.

В качестве примера реакционного растворителя приведены упомянутая выше кислота и триметилсилилийдид.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 15 мин до 1 ч.

Способ 4.

Химическая формула 45



Двадцать пятая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XIV) с соединением (XXIV) для синтеза соединения (XXVII) в соответствии с двадцатой стадией. Настоящая реакция может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции амидирования.

Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 50°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диметилформамид, метиленхлорид, тетрагидрофуран и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 10 ч.

Двадцать шестая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию взаимодействия соединения (XXVII) или его таутомера с аллильным соединением для синтеза соединения (XXVIII) в соответствии с пятнадцатой стадией.

Реакцию осуществляют предпочтительно в присутствии основания (например, карбонат цезия). Температура реакции составляет от 0 до 100°C, предпочтительно от 10 до 40°C.

В качестве примера реакционного растворителя приведены диметилформамид и т.п.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 10 ч.

Двадцать седьмая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию окисления соединения (XXVIII) для синтеза соединения (XXIX) в соответствии с шестнадцатой стадией.

В качестве примера окисляющего агента приведены тетраоксид осмия и тетраоксид осмия и щелочного металла (например,  $K_2OsO_4$ ).

Температура реакции составляет от 0 до  $100^\circ C$ , предпочтительно от 10 до  $40^\circ C$ .

В качестве примера реакционного растворителя приведены 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 1 до 5 ч.

Двадцать восьмая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию дегидратирования-конденсирования соединения (XXIX) для синтеза соединения (XXX) в соответствии с семнадцатой стадией или способом синтеза соединения 17-1. Предпочтительно в качестве катализатора реакции добавляют кислоту (например, уксусную кислоту), и используют прибор для проведения реакций в микроволновом реакторе.

Температура реакции составляет от 0 до  $200^\circ C$ , предпочтительно от 140 до  $180^\circ C$ .

В качестве примера реакционного растворителя приведены метилхлорид, ацетонитрил и т.п. Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 0,5 до 1,5 ч.

Двадцать девятая стадия.

Настоящая стадия представляет собой реакцию удаления защиты с соединения (XXX), предпочтительно кислотой, для синтеза соединения (XXXI) в соответствии с восемнадцатой стадией и может быть осуществлена в соответствии с условием для стандартной реакции удаления защиты с защищенной гидроксигруппы.

Температура реакции составляет от 0 до  $200^\circ C$ .

В качестве примера кислоты приведены гидрохлорид пиридина, трифторуксусная кислота и т.п.

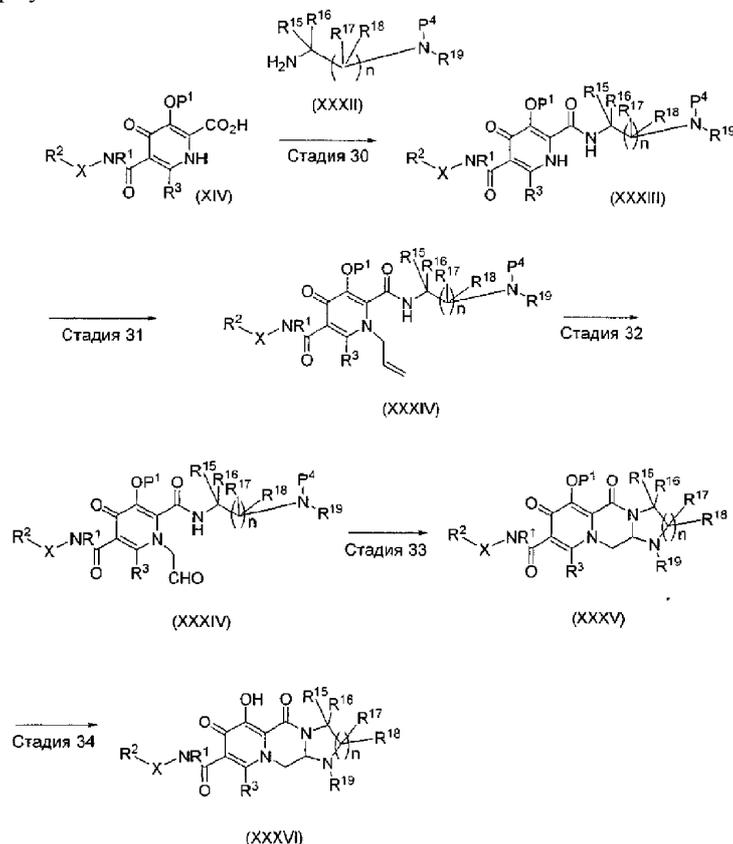
В качестве примера реакционного растворителя приведены упомянутая выше кислота и триметилсилилидид.

Время реакции составляет от нескольких минут до нескольких десятков часов, предпочтительно от 15 мин до 1 ч.

Способ 5.

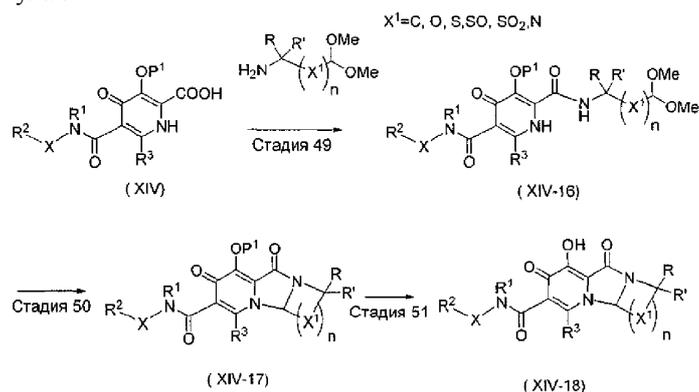
Соединение (I-3), в котором Z представляет собой  $NR^{19}$ , может быть синтезировано в соответствии со следующей реакционной схемой согласно способу 4.

Химическая формула 46



Способ 10.

Химическая формула 51



где соответствующие символы являются такими, как определено выше.

Сорок девятая стадия.

Соединение (XIV-16) получают путем взаимодействия соединения (XIV) с аминным реагентом в соответствии с тридцать пятой стадией.

Пятидесятая стадия.

Соединение (XIV-17) получают, подвергая соединение (XIV-16) общей реакции удаления ацетальной защитной группы в соответствии с сорок четвертой стадией.

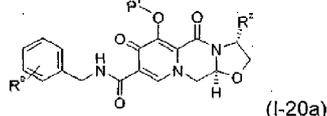
Пятьдесят первая стадия.

Соединение (XIV-18) получают (образование кольца D) путем удаления защиты с группировки  $P^1$  соединения (XIV-14) в соответствии с тридцать восьмой стадией.

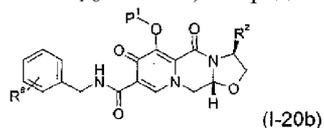
Кроме того, в настоящем изобретении предложены различные промежуточные соединения (I-P), показанные ниже, и способ их получения, а также способ получения вышеупомянутого соединения (I), включающий удаление защиты с промежуточного соединения.

#### Промежуточные соединения

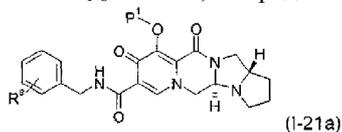
Предпочтительные соединения показаны ниже. Каждый  $P^1$  представляет собой защитную группу для гидроксильной группы, такую как  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил (например, бензил (=Bn)).



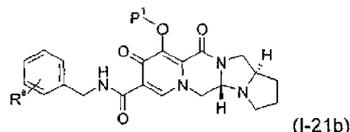
Предпочтительно, где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;



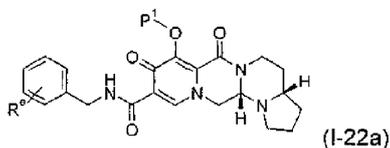
предпочтительно, где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;



предпочтительно, где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

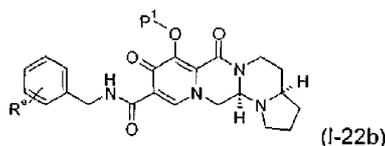


предпочтительно, где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

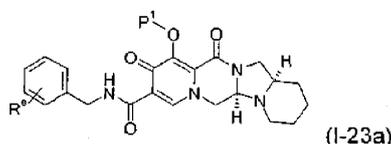


предпочтительно, где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой

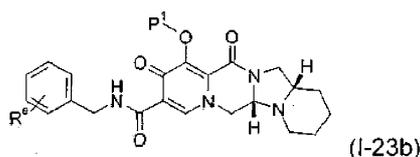
C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



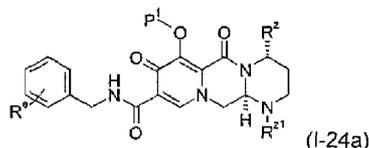
предпочтительно, где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



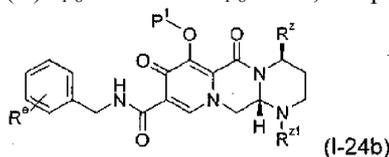
предпочтительно, где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



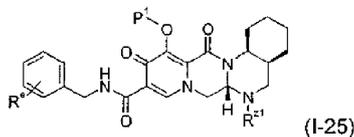
предпочтительно, где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



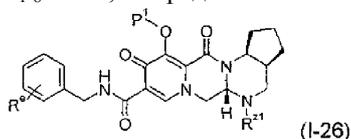
где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидроксид, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или амино, где указанный амино может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидроксид, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или амино, где указанный амино может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

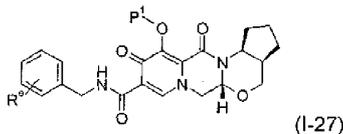


предпочтительно, где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидроксид, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или амино, где указанный амино может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;



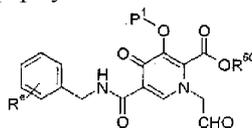
предпочтительно, где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидроксид, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, 5-7-членный гете-

роцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил;

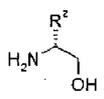


предпочтительно, где R<sup>e</sup> представляет собой галоген; P<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил.

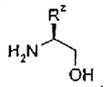
Вышеупомянутые промежуточные соединения, представляющие собой соединение (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) или (I-27), могут быть получены путем конденсирования соединения формулы



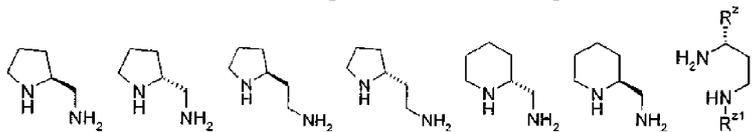
где R<sup>e</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>50</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; с каждым амином, показанным ниже, соответственно



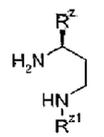
где R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>6-14</sub>арил или C<sub>1-8</sub>алкокси;



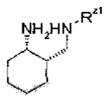
где R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>6-14</sub>арилC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>6-14</sub>арил или C<sub>1-8</sub>алкокси;



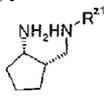
где R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, гетероцикл или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, алкокси, гетероцикл, гетероарил, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;



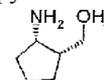
где R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил; R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, гетероцикл или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, алкокси, гетероцикл, гетероарил, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;



где R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, гетероцикл или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, алкокси, гетероцикл, гетероарил, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;



где R<sup>z1</sup> представляет собой водород, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, гетероцикл или C<sub>1-8</sub>алкил, возможно замещенный группой гидрокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, алкокси, гетероцикл, гетероарил, C<sub>6-14</sub>арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой -C(O)C<sub>1-8</sub>алкил или C<sub>1-8</sub>алкил;



Условие для вышеупомянутого конденсирования проиллюстрировано ниже, например.

Примеры растворителя включают в себя галогенозамещенные углеводороды, такие как дихлорме-

тан, дихлорэтан и уксусная кислота.

Температура реакции составляет предпочтительно от 0 до 200°C, более предпочтительно от 50 до 170°C.

Время реакции составляет обычно от нескольких минут до нескольких часов.

Вышеупомянутые промежуточные соединения, представляющие собой соединение (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) или (I-27), могут быть подвергнуты удалению защиты с получением каждого соответствующего соединения с удаленной защитой, где R<sup>1</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемой соли, которые включены в объем защиты по настоящему изобретению.

Кроме того, полученное выше соединение по настоящему изобретению может быть дополнительно химически модифицировано для синтеза другого соединения. Кроме того, когда присутствует реакционноспособная функциональная группа (например, OH, COOH, NH<sub>2</sub>) на группировке боковой цепи и т.д. в вышеупомянутой реакции, тогда данная группа может быть защищена до реакции и может быть подвергнута удалению защиты после реакции, если целесообразно.

Соединение по настоящему изобретению является полезным, например, в качестве лекарственного средства, такого как противовирусное лекарственное средство. Соединение по настоящему изобретению обладает замечательным ингибиторным действием на интегразу вируса. Поэтому можно ожидать, что соединение по настоящему изобретению будет оказывать профилактический или терапевтический эффект на различные заболевания, вызванные вирусом, который продуцирует, по меньшей мере, интегразу и размножается при инфекции в животной клетке, и будет полезным в качестве ингибирующей интегразу агента против ретровируса (например, ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV-1, SIV, FIV и т.д.), и будет полезным в качестве лекарственного средства против ВИЧ и т.д.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в совместной терапии путем объединения с лекарственным средством против ВИЧ, имеющим другой механизм действия, таким как ингибитор обратной транскриптазы и/или агент, ингибирующий протеазу. В частности, в настоящее время ингибитор интегразы не продается, и он является полезным для применения в совместной терапии путем объединения соединения по настоящему изобретению с ингибитором обратной транскриптазы и/или ингибитором протеазы.

Кроме того, вышеупомянутое применение включает не только применение в качестве терапевтической смеси против ВИЧ, но также применение в качестве агента для совместного применения для увеличения активности против ВИЧ другого лекарственного средства против ВИЧ, например, коктейльную терапию.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть использовано для предупреждения распространения инфекции, вызванной ретровирусным вектором, в иную, чем целевая, ткань после применения ретровирусного вектора на основе ВИЧ или MLV (вирус лейкоза мышей) в области генной терапии. В частности, когда клетку инфицируют вектором *in vitro* и возвращают данную клетку в организм, то дополнительная инфекция в организме может быть предотвращена, если соединение по настоящему изобретению будет введено заранее.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить перорально или парентерально. В случае перорального введения соединение по настоящему изобретению может быть также использовано в виде стандартного препарата, например, в виде любой лекарственной формы твердого агента, такой как таблетки, порошки, гранулы, капсулы и т.п.; водного агента; масляной суспензии; или жидкого агента, такой как сироп и эликсир. В случае парентерального введения соединение по настоящему изобретению может быть использовано в виде водной или масляной суспензии для инъекции или назальных капель. При их приготовлении могут быть произвольно использованы стандартные эксципиенты, связующие агенты, скользящие агенты, водные растворители, масляные растворители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, консерванты, стабилизаторы и т.п. В частности, пероральный агент является предпочтительным в качестве лекарственного средства против ВИЧ. Препарат по настоящему изобретению готовят путем объединения (например, смешивания) терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Доза по настоящему изобретению варьирует в зависимости от способа введения, возраста, массы и состояния пациента и вида заболевания, и обычно в случае перорального введения можно вводить от примерно 0,05 до 3000 мг, предпочтительно от примерно 0,1 до 1000 мг на взрослого в сутки, при необходимости, путем разделения данной дозы. Кроме того, в случае парентерального введения вводят от примерно 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от примерно от 0,05 до 500 мг на взрослого в сутки.

Примеры показаны ниже.

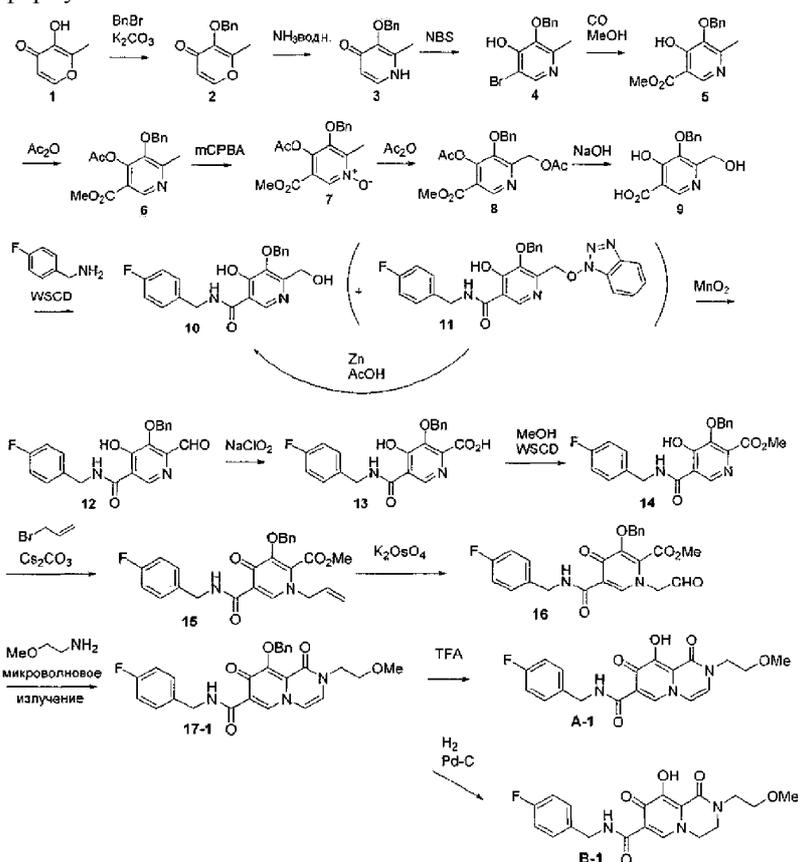
Пример А-1.

9-Гидрокси-2-(2-метоксиэтил)-1,8-диоксо-1,8-дигидро-2Н-пиридо[1,2-а]пипразин-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

Пример В-1.

9-Гидрокси-2-(2-метоксиэтил)-1,8-диоксо-1,3,4,8-тетрагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пипразин-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

## Химическая формула 52



1) Мальтол 1 (189 г, 1,5 моль) растворяли в диметилформамиде (1890 мл) и добавляли бензилбромид (184 мл, 1,5 моль). После перемешивания раствора при 80°C в течение 15 мин добавляли карбонат калия (228 г, 1,65 моль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры отфильтровывали неорганическую соль и фильтрат отгоняли при пониженном давлении. К вновь осажденной неорганической соли добавляли тетрагидрофуран (1000 мл), затем фильтровали и фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением сырого продукта (329 г, более 100%) 3-бензилокси-2-метилпиридин-4-она 2 в виде коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.09 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=5,6 Гц), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=5,6 Гц).

2) Соединение 2 (162,2 г, 750 ммоль) растворяли в этаноле (487 мл) и добавляли водный аммиак (28%, 974 мл) и бн. водный раствор гидроксида натрия (150 мл, 900 ммоль). После перемешивания реакционного раствора при 90°C в течение 1 ч, его охлаждали на льду и добавляли хлорид аммония (58 г, 1080 ммоль). К реакционному раствору добавляли хлороформ, затем экстрагировали и органический слой промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли изопропиловый спирт и диэтиловый эфир и осажденные кристаллы фильтровали с получением 3-бензилокси-2-метил-1H-пиридин-4-она 3 (69,1 г, 43%) в виде бледно-желтого кристалла.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.05 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=7,0 Гц), 7.31-7.42 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=7,2 Гц), 11.29 (1H, brs).

3) Вышеуказанное соединение 3 (129 г, 599 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1300 мл) и добавляли N-бромянтарной кислоты имид (117 г, 659 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 90 мин. Осажденные кристаллы фильтровали и промывали ацетонитрилом и диэтиловым эфиром с получением 3-бензилокси-5-бром-2-метилпиридин-4-ола 4 (154 г, 88%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.06 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.32-7.42 (5H, m), 8.03 (1H, d, J=5,5 Гц), 11.82 (1H, brs).

4) К раствору соединения 4 (88 г, 300 ммоль), ацетата палладия (13,4 г, 60 ммоль) и 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (30,8 г, 516 ммоль) в диметилформамиде (660 мл) добавляли метанол (264 мл) и триэтиламин (210 мл, 1,5 моль) при комнатной температуре. Внутренний объем реакционного сосуда заполняли оксидом углерода и вещество перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и перемешивали при 80 градусах в течение 18 ч. Сосуд, в который были добавлены этилацетат (1500 мл), водный насыщенный раствор хлорида аммония (1500 мл) и вода (1500 мл), встряхивали при охлаждении на льду и добавляли в него реакционный раствор. Осадки фильтровали и промывали водой (300

мл), этилацетатом (300 мл) и диэтиловым эфиром (300 мл) с получением 5-бензилокси-4-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты метилового эфира 5 (44,9 г, 55%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.06 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m), 8.07 (1H, s).

5) Затем раствор соединения 5 (19,1 г, 70 ммоль) в уксусном ангидриде (134 мл) перемешивали при 130°C в течение 40 мин, растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 4-ацетокси-5-бензилокси-6-метилникотиновой кислоты метилового эфира 6 (19,9 г, 90%) в виде кристалла красноватого цвета.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.36-7.41 (5H, m), 8.85 (1H, s).

6) К раствору соединения 6 (46,2 г, 147 ммоль) в хлороформе (370 мл) добавляли порциями мета-хлорнадбензойную кислоту (65%) (42,8 г, 161 ммоль) при охлаждении на льду и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. К реакционному раствору добавляли 10%-ный водный раствор карбоната калия и затем перемешивали в течение 10 мин с последующей экстракцией хлороформом. Органический слой промывали последовательно 10%-ным водным раствором карбоната калия, водным насыщенным раствором хлорида аммония и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, и остаток промывали диизопропиловым эфиром с получением 4-ацетокси-5-бензилокси-6-метил-1-оксиникотиновой кислоты метилового эфира 7 (42,6 г, 87%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.37-7.39 (5H, m), 8.70 (1H, s).

7) К уксусному ангидриду (500 мл), который был нагрет для перемешивания при 130°C, добавляли соединение 7 (42,6 г, 129 ммоль) в течение 2 мин и затем перемешивали в течение 20 мин. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением 4-ацетокси-6-ацетоксиметил-5-бензилоксиникотиновой кислоты метилового эфира 8 (49,6 г, более 100%) в виде черного масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.10 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.35-7.41 (5H, m), 8.94 (1H, s).

8) К раствору соединения 8 (46,8 г, 125 ммоль) в метаноле (140 мл) добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (376 мл) при охлаждении на льду и затем перемешивали при 50°C в течение 40 мин. К реакционному раствору добавляли диэтиловый эфир и 2н. соляную кислоту при охлаждении на льду, и осажденные кристаллы фильтровали. Полученные кристаллы промывали водой и диэтиловым эфиром с получением 5-бензилокси-4-гидрокси-6-гидроксиметилникотиновой кислоты 9 (23,3 г, 68%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.49 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 7.14-7.20 (2H, m), 7.33-7.43 (7H, m), 8.30 (1H, s), 10.73 (1H, t, J=5,8 Гц), 11.96 (1H, brs).

9) К раствору соединения 9 (131 г, 475 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (219 г, 1140 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (128 г, 950 ммоль) в диметилформамиде (1300 мл) добавляли 4-фторбензиламин (109 мл, 950 ммоль) и затем перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры добавляли соляную кислоту с последующей экстракцией этилацетатом. Экстракт промывали 5%-ным водным раствором карбоната калия, водным насыщенным раствором хлорида аммония и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении с получением смеси (175 г) 10 и 11. Полученную смесь растворяли в уксусной кислоте (1050 мл) и воде (1050 мл) и добавляли цинк (31,1 г, 475 ммоль) с последующим нагреванием до температуры дефлегмации в течение 1 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры добавляли 10%-ный водный раствор карбоната калия с последующей экстракцией этилацетатом. Экстракт промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении, промывали диэтиловым эфиром с получением 5-бензилокси-N-(4-фторбензил)-4-гидрокси-6-гидроксиметилникотиновой кислоты амида 10 (107 г, 59%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.45 (2H, d, J=4,3 Гц), 4.52 (2H, d, J=5,8 Гц), 5.09 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 7.36-7.43 (5H, m), 8.31 (1H, s), 12.63 (1H, brs).

10) После добавления диоксида марганца (49 г) к суспензии соединения 10 (9,8 г, 25,6 ммоль) в хлороформе (490 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 20 мин, осуществляли фильтрацию через целит с последующей промывкой хлороформом, нагретым при 50°C. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением 5-бензилокси-N-(4-фторбензил)-6-формил-4-гидроксиникотиновой кислоты амида 12 (8,2 г, 84%) в виде бледно-желтого кристалла.

ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.53 (2H, d, J=5,8 Гц), 5.38 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.35-7.46 (7H, m), 8.33 (1H, s), 9.90 (1H, s), 10.35 (1H, t, J=5,8 Гц), 12.49 (1H, brs).

11) К водному раствору (105 мл) хлорита натрия (7,13 г, 78,8 ммоль) и сульфаминовой кислоты (7,65 г, 78,8 ммоль) добавляли раствор соединения 12 (15,0 г, 39,4 ммоль) в тетрагидрофуране (630 мл) при охлаждении на льду и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционному раствору добавляли воду (2500 мл), осажденные кристаллы фильтровали. В результате про-

мывки диэтиловым эфиром получили 3-бензилокси-5-(4-фторбензилкарбамоил)-4-гидроксипиридин-2-карбоновую кислоту 13 (14,0 г, 90%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.52 (2H, d, J=5,8 Гц), 5.13 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.31-7.40 (5H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=4,5 Гц), 10.44 (1H, t, J=5,9 Гц), 12.47 (1H, brs).

12) Раствор соединения 13 (198 мг, 0,500 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (115 мг, 0,600 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола (81 мг, 0,600 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем добавляли метанол (3 мл) и триэтиламин (153 мкл, 1,10 ммоль) и смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 1,5 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, 10%-ным водным раствором лимонной кислоты и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 3-бензилокси-5-(4-фторбензилкарбамоил)-4-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты метилового эфира 14 (141 мг, 69%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.85 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=6,0 Гц), 5.15 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.31-7.47 (7H, m), 8.33 (1H, s), 10.41 (1H, t, J=6,0 Гц), 12.59 (1H, brs).

13) После добавления 3-бромпропена (2,15 мл, 24,8 ммоль) к раствору соединения 14 (6,79 г, 16,5 ммоль) и карбоната цезия (8,09 г, 24,8 ммоль) в диметилформамиде (54 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. К реакционному раствору добавляли водный раствор хлорида аммония, затем экстрагировали этилацетатом, промывали водой и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 1-аллил-3-бензилокси-5-(4-фторбензилкарбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты метилового эфира 15 (6,15 г, 83%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.76 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=6,0 Гц), 4.60 (2H, d, J=6,0 Гц), 5.20-5.37 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.80-5.93 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31-7.35 (7H, m), 8.45 (1H, s), 10.41 (1H, m).

14) К раствору соединения 15 (7,6 г, 16,9 ммоль) в 1,4-диоксане (228 мл) добавляли водный раствор (38 мл) осмата калия дигидрата (372 мг, 1,01 ммоль) и дополнительно добавляли метапериодат натрия (14,5 г, 67,6 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор добавляли в сосуд, в который были добавлены этилацетат (300 мл) и вода (300 мл), при перемешивании. Органический слой промывали водой, 5%-ным водным раствором гидросульфита натрия и водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 3-бензилокси-5-(4-фторбензилкарбамоил)-4-оксо-1-(2-оксо-этил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты метилового эфира 16 (5,39 г, 71%) в виде бесцветного кристалла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=5,9 Гц), 4.87 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.40 (7H, m), 8.39 (1H, s), 9.58 (1H, s), 10.38 (1H, s).

15) К раствору соединения 16 (400 мг, 0,884 ммоль) в метиленхлориде (12 мл) добавляли 2-метоксиэтиламин (77 мкл, 0,884 ммоль) и уксусную кислоту (18 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем осуществляли реакцию при 140°C в течение 30 мин в приборе для проведения реакций в микроволновом реакторе. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем и фракции, элюируемые смесью толуола-ацетон, концентрировали при пониженном давлении с получением 9-бензилокси-2-(2-метилэтил)-1,8-диоксо-1,8-дигидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазрин-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламида 17-1 (226 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.35 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=5,1 Гц), 3.97 (2H, t, J=4,5 Гц), 4.63 (2H, d, J=5,7 Гц), 5.28 (2H, s), 6.56 (2H, m), 7.01 (2H, t, J=8,7 Гц), 7.38-7.30 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=6,6 Гц), 10.63 (1H, s).

16) К соединению 17-1 (140 мг, 0,293 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (1,4 мл) при охлаждении на льду и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, а затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, затем разбавляли хлороформом и добавляли к ледяной воде. Затем промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, 10%-ным водным раствором лимонной кислоты и водой и сушили с помощью безводного сульфата натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали со смесью метиленхлорид-этанол с получением примера А-1 (89 мг, 79%) в виде желтого кристалла.

Точка плавления: 223-224°C.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, t, J=5,4 Гц), 3.92 (2H, t, J=5,1 Гц), 4.53 (2H, d, J=5,7 Гц), 6.87 (1H, d, 6,3 Гц), 7.14 (2H, t, J=9,0 Гц), 7.33-7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=6,0 Гц), 8.77 (1H, s), 10.56 (1H, t, J=6,0 Гц), 12.00 (1H, brs).

17) Соединение 17-1 (157 мг, 0,329 ммоль) растворяли в диметилформамиде (18 мл) и метаноле (1 мл), добавляли 10% порошка палладия на углероде (31 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат

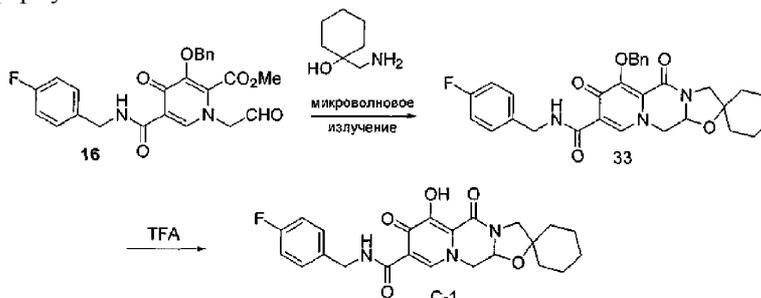
концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе с последующей повторной фильтрацией через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали со смесью метилхлорид-метанол с получением примера В-1 (66 мг, 52%) в виде коричневого кристалла.

Точка плавления: 197-199°C.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.27 (3H, s), 3.55 (2H, t, J=5,1 Гц), 3.68 (2H, t, J=5,1 Гц), 3.79 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=5,7 Гц), 7.15 (2H, t, J=8,7 Гц), 7.32-7.37 (2H, m), 8.38 (1H, s), 10.46 (1H, t, J=5,4 Гц), 12.41 (1H, s).

Пример С-1.

Химическая формула 55



1) Соединение 33 синтезировали, используя 1-аминометилциклопентанола гидроксизетиламин в соответствии со способом синтеза соединения 17-1.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.80 (10H, m), 3.47 (1H, d, J=11,4 Гц), 3.61 (1H, d, J=11,4 Гц), 3.80-3.95 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J=14,7, 3,0 Гц), 4.60 (2H, d, J=5,7 Гц), 5.17-5.23 (2H, m), 5.39 (1H, d, J=9,9 Гц), 6.95-7.10 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.58 (2H, d, J=7,2 Гц), 8.41 (1H, s), 10.40 (1H, s).

2) Соединение 33-2 синтезировали, используя гидроксизетиламин в соответствии с аналогичным способом.

Соединение 33-2.

5-Бензилокси-4,6-диоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагидро-1-окса-3а,8а-дизаациклопента[б]нафталин-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.48-3.58 (1H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 3.97-4.10 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.46-4.60 (2H, m), 4.85 (1H, dd, J=12,3, 3,5 Гц), 5.40 (1H, d, J=10,2 Гц), 5.18 (1H, d, J=10,2 Гц), 5.28 (1H, dd, J=10,2, 3,2 Гц), 7.10-7.20 (2H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.50-7.73 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.22 (1H, m).

3) Пример С-1 синтезировали, используя соединение 33, в соответствии со способом синтеза примера А-1.

Точка плавления: более 300°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.10-1.60 (10H, m), 3.25 (1H, d, J=11,4 Гц), 3.37 (1H, d, J=11,4 Гц), 3.76 (1H, t, J=10,5 Гц), 4.30 (2H, d, J=5,8 Гц), 4.66 (1H, dd, J=12,2, 3,8 Гц), 5.22 (1H, dd, J=3,8, 10,4 Гц), 6.90-6.96 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 8.25 (1H, s), 10.10 (1H, brs), 11.32 (1H, brs).

Следующее соединение синтезировали, используя аналогичный способ.

Пример С-2.

5-Гидрокси-4,6-диоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагидро-1-окса-3а,8а-дизаациклопента[б]нафталин-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

Точка плавления: 272-274°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.59-3.67 (1H, m), 3.72-3.81 (1H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=7,2 Гц), 4.92 (1H, dd, J=12,3, 12,3 Гц), 5.27 (1H, dd, J=3,6, 9,9 Гц), 7.11-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.32 (1H, t, J=5,6 Гц), 11.53 (1H, s).

Пример С-21.

5-Гидрокси-2-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагидро-2Н-1-окса-4а,8а-дизантрацен-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, d, J=6,0 Гц), 1.55-1.78 (2H, m), 3.11 (1H, td, J=12,9, 3,7 Гц), 3.89-4.00 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=13,8, 3,9 Гц), 4.34 (1H, dd, J=13,8, 3,9 Гц), 4.60 (2H, d, J=6,0 Гц), 4.71 (1H, δ, J=13,5, 4,8, 1,8 Гц), 5.08 (1H, t, J=3,9 Гц), 6.96-7.04 (2H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 8.32 (1H, s), 10.41 (1H, br s), 12.41 (1H, brs).

Пример F-1.

5-Гидрокси-1-изобутил-4,6-диоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагидро-1Н-1,3а,8а-триаациклопента[б]нафталин-7-карбоновой кислоты-4-фторбензиламид.



способу из примера В-1 17).

Точка плавления: 290°C.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.08 (3H, s), 3.44-4.21 (5H, m), 4.51 (2H, d, 5,7 Гц), 4.93 (1H, m), 5.46-5.62 (1H, m), 7.15 (2H, t, 9,0 Гц), 7.34 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.40 (1H, t, 5,7 Гц), 11.48 (1H, s).

Соединение из примера Н-2 синтезировали таким же образом, как соединение из примера Н-1.

Пример Н-2.

1-Ацетил-5-гидрокси-6,10-диоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагидро-1,4а,8а-триазаантрацен-7-карбоновой кислоты 4-фторбензиламид.

Точка плавления: 290°C.

ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.95 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.85 (2H, m), 4.45 (4H, m), 4.51 (2H, d, 5,7 Гц), 5.99 (1H, s), 7.15 (2H, t, 9,0 Гц), 7.34 (2H, m), 8.37 (1H, s), 10.46 (1H, s), 12.28 (1H, s).

Соединения из примеров Y-1, Y-2 были синтезированы таким же образом, как соединение из примера С-21.

Пример Y-2.

(4S,9aR)-5-Гидрокси-4-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагидро-2Н-1-окса-4а,8а-диазаантрацен-7-карбоновой кислоты 2,4-дифторбензиламид.

Пример Y-3.

(4R,9aS)-5-Гидрокси-4-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагидро-2Н-1-окса-4а,8а-диазаантрацен-7-карбоновой кислоты 2,4-дифторбензиламид.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (3H, d, J=7,0 Гц), 1.56 (1H, dd, J=2,0, 14,0 Гц), 2.19-2.30 (3H, m), 4.02 (3H, d, J=2,2 Гц), 4.05 (1H, t, J=2,3 Гц), 4.12 (1H, dd, J=6,0, 13,6 Гц), 4.27 (1H, dd, J=4,2, 13,4 Гц), 4.64 (2H, d, J=5,9 Гц), 4.95-5.05 (1H, m), 5.26 (2H, d, J=4,1, 5,8 Гц), 6.75-6.85 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.38 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

Соответствующие аминопроизводные спиртов, использованные в синтезе соединений Y-1, Y-2 получали в виде оптически чистых версий, используя методы, аналогичные методам, раскрытым в следующих работах.

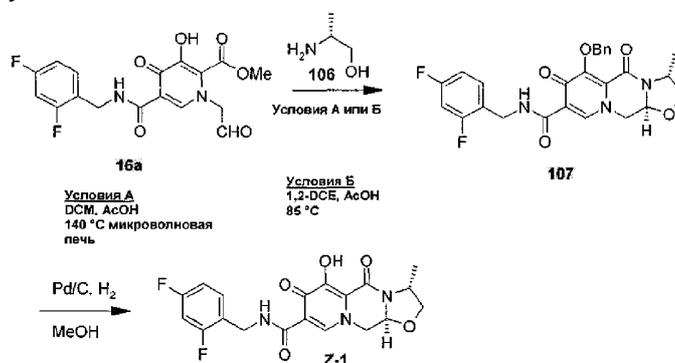
3-Амино-2-метилпропан-1-ол и 4-амино-бутан-2-ол получали в соответствии с методом Russell A, Barrow (J. Am. Chem. Soc. 1995, 317, 2479-2490).

3-Амино-бутан-1-ол получали в соответствии с методом P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10 (1999) 2213-2224).

1-Амино-пентан-3-ол, 1-амино-4-метилпентан-3-ол, 4-амино-1-метоксибутан-2-ол и 3-амино-1-фенилпропан-1-ол получали в соответствии с методом, раскрытым в следующей литературе: публикация заявки на патент США, 2004133029, 08 июля 2004, международная заявка РСТ, 2002012173, 14 февраля 2002.

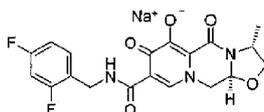
Все соединения из примеров ниже состоят из более 95% э.и. (энантиомерный избыток) и имеют диастереомерную чистоту более 6:1, если не указано иного. Стереосенстры, которые были образованы в ходе процессов, описанных ниже, были идентифицированы с использованием методик ЯМР, хорошо известных в уровне техники (1D и 2D метод), и/или с использованием методик вибрационного кругового дихроизма. Определение стереохимических характеристик выполняли на репрезентативных примерах и в ряде случаев близкородственные соединения характеризовали по аналогии. Представленные ниже схемы являются общим руководством для иллюстрации того, как были получены соединения из примеров. Для получения аминоспиртовых и диаминоновых предшественников могут также быть использованы дополнительные методы, известные специалистам в данной области или представленные в литературе.

Химическая формула 68



Пример Z-1.

(3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-д]пиазин-8-карбоксамид, натриевая соль



а) (3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-метил-5,7-диоксо-6-[(фенилметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид. К раствору соединения 16а (409 мг, 0,87 ммоль) в дихлорэтаноле (20 мл) добавляли (2R)-2-амино-1-пропанол (0,14 мл, 1,74 ммоль) и 10 капель ледяной уксусной кислоты. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. При охлаждении к смеси добавляли целит и растворитель удаляли в вакууме, полученное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент элюции 2% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метил-5,7-диоксо-6-[(фенилметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид (396 мг, 92%) в виде стекловидной массы.

<sup>1</sup>Я ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.38 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 4H), 6.83-6.76 (m, 2H), 5.40 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5.22 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5.16 (dd, J=9,6, 6,0 Гц, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.84 (dd, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 3.63 (dd, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 1.37 (d, J=6,0 Гц, 3H).

ES<sup>+</sup> MS (масс-спектрометрия с электрораспылением): 496 (M+1).

б) (3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид, натриевая соль. К раствору (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метил-5,7-диоксо-6-[(фенилметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид (396 мг, 0,80 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 10% Pd/C (25 мг). Через реакционную смесь барботировали водород посредством баллона в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали через целит с метанолом и дихлорметаном. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид в виде розовато-белого твердого вещества (278 мг, 86%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.47 (m, 1H), 10.29 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.31 (dd, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 3H), 3.93 (dd, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.49 (d, J=5,6 Гц, 3H).

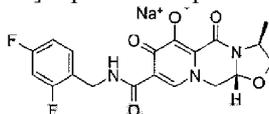
ES<sup>+</sup> MS: 406(M+1).

Это вещество (278 мг, 0,66 ммоль) переносили в этанол (10 мл) и обрабатывали 1н. гидроксидом натрия (водн.) (0,66 мл, 0,66 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли эфир и жидкости собирали для получения натриевой соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (291 мг, 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.68 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.74 (dd, J=11,2, 10,4 Гц, 1H), 3.58 (m, 1H), 1.25 (d, J=4,4 Гц, 3H).

Пример Z-9.

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид, натриевая соль



Указанное в заголовке соединение получали в две стадии, используя способ, аналогичный описанному в примере Z-1. Соединение 16а (510 мг, 1,08 ммоль) и (2S)-2-амино-1-пропанол (0,17 мл, 2,17 ммоль) подвергали взаимодействию в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) с уксусной кислотой с получением (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метил-5,7-диоксо-6-[(фенилметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид (500 мг, 93%). Это вещество гидрировали на второй стадии, как описано в примере Z-1, с получением (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид (386 мг, 94%) в виде окрашенного в белый цвет твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.46 (m, 1H), 10.28 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.30 (dd, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 3H), 3.91 (dd, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.48 (d, J=6,0 Гц, 3H).

ES<sup>+</sup> MS: 406 (M+1).

Это вещество (385 мг, 0,95 ммоль) обрабатывали гидроксидом натрия (0,95 мл, 1,0 M, 0,95 ммоль) в этаноле (15 мл), как описано в примере Z-1, с получением его соответствующей натриевой соли (381 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.66 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 1.24 (d, J=5,6 Гц, 3H).

Экспериментальный пример 1.

Ингибиторную активность в отношении интегразы ВИЧ исследовали, основываясь на следующем методе анализа.

(1) Приготовление раствора ДНК.

Раствор субстратной ДНК (2 пмоль/мкл) и раствор целевой ДНК (5 пмоль/мкл) получали методом, описанным в экспериментальном примере 1 в ВО 2004/024693. После того как раствор целевой ДНК один раз закипел, температуру медленно понижали, чтобы отжечь комплементарные цепи, которые использовали. Последовательность субстратной ДНК и целевой ДНК является такой, как описано в том же экспериментальном примере.

(2) Измерение степени ингибирования (величина  $IC_{50}$ ).

Стрептавидин (изготовленный Vector Laboratories) растворяли в 0,1 М растворе карбонатного буфера (состав: 90 мМ  $Na_2CO_3$ , 10 мМ  $NaHCO_3$ ) до концентрации 40 мкг/мл. По 50 мкл этого раствора добавляли в лунки иммунопланшета (изготовлен NUNC) и оставляли его стоять при 4°C в течение ночи для адсорбции. Затем каждую лунку два раза промывали фосфатным буфером (состав: 13,7 мМ NaCl, 0,27 мМ KCl, 0,43 мМ  $Na_2HPO_4$ , 0,14 мМ  $KH_2PO_4$ ) и добавляли по 300 мкл фосфатного буфера, содержащего 1% снятого молока для блокировки на 30 мин. Затем каждую лунку два раза промывали фосфатным буфером, добавляли для адсорбции по 50 мкл раствора субстратной ДНК (2 пмоль/мкл) при комнатной температуре на 30 мин при встряхивании, затем два раза промывали фосфатным буфером и один раз дистиллированной водой.

Затем в каждую лунку, подготовленную, как описано выше, добавляли 12 мкл буфера (состав: 150 мМ MOPS (3-морфолинпропансульфоновая кислота, pH 7,2), 75 мМ  $MnCl_2$ , 50 мМ 2-меркаптоэтанол, 25% глицерин, 500 мкг/мл бычий сывороточный альбумин - фракция V) и 51 мкл реакционного раствора, полученного из 39 мкл дистиллированной воды. Затем добавляли 9 мкл раствора интегразы (30 пмоль) и смесь хорошо перемешивали. В лунку негативного контроля (НК) добавляли 9 мкл раствора для разведения (состав: 20 мМ MOPS (pH 7,2), 400 мМ глутамата калия, 1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 0,1% NP-40, 20% глицерин, 1 мМ DTT (дитиотреитол), 4 М мочевины) и перемешивали с помощью планшетного миксера.

После инкубирования планшета при 30°C в течение 60 мин реакционный раствор отбрасывали, затем промывали три раза по 250 мкл буфера для промывки (состав: 150 мМ MOPS (pH 7,2), 50 мМ 2-меркаптоэтанол, 25% глицерин, 500 мкг/мл бычий сывороточный альбумин-фракция V).

Затем в каждую лунку добавляли по 12 мкл буфера (состав: 150 мМ MOPS (pH 7,2), 75 мМ  $MgCl_2$ , 50 мМ 2-меркаптоэтанол, 25% глицерин, 500 мкг/мл бычий сывороточный альбумин-фракция V) и 53 мкл реакционного раствора, полученного из 41 мкл дистиллированной воды. Затем в каждую лунку добавляли по 6 мкл раствора тестируемого соединения в DMSO и 6 мкл DMSO добавляли в лунку позитивного контроля (ПК) и хорошо перемешивали с помощью планшетного миксера. После инкубирования планшета при 30°C в течение 30 мин добавляли 1 мкл целевой ДНК (5 пмоль/мкл) и смесь хорошо перемешивали с помощью планшетного миксера.

Затем каждый планшет инкубировали при 30°C в течение 10 мин, реакционный раствор отбрасывали, затем дважды промывали фосфатным буфером. Затем антитело против дигоксигенина, меченное щелочной фосфатазой (Fab фрагмент овцы: изготовлено Boehringer) разводили в 2000 раз раствором для разведения антител, добавляли 100 мкл разбавителя для связывания при 30°C в течение 1 ч и затем промывали последовательно два раза фосфатным буфером, содержащим 0,05% Твин 20, и один раз фосфатным буфером. Затем добавляли 150 мкл буфера для окрашивания щелочной фосфатазы (состав: 10 мМ паранитрофенилфосфат (изготовлен Vector Laboratories), 5 мМ  $MgCl_2$ , 100 мМ NaCl, 100 мМ Трис-НСl (pH 9,5)) и оставляли взаимодействовать при 30°C в течение 2 ч, добавляли 50 мкл 1н. раствора NaOH для остановки реакции, измеряли абсорбцию (ОП (оптическая плотность) при 405 нм) каждой лунки и рассчитывали степень ингибирования ( $IC_{50}$ ) согласно следующему уравнению:

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = 100[1 - \{(C_{\text{абс.}} - N_{\text{Кабс.}}) / (P_{\text{Кабс.}} - N_{\text{Кабс.}})\}]$$

Сабс. - абсорбция лунки с соединением;

НКабс. - абсорбция НК;

ПКабс. - абсорбция ПК.

Результаты представлены ниже.

Таблица 1

№ Примера	Ингибиторная активность в отношении интегразы ( $IC_{50}$ , нг/мл)
С-2	3,3
F-2	3,8
Н-2	3,2

Указанные в таблице полициклические карбамоилпиридоновые производные показали сильную ингибиторную активность против интегразы ВИЧ.

Экспериментальный пример 2.

Для этого анализа использовали производное 293Т клеток, экспрессирующее фактор присоединения для улучшения прилипания к пластику. VSV-g псевдотипированный HIV вектор, который экспрессирует люциферазу (далее именуемый как PHIV) получали путем трансфекции клеток векторной плазмидой pGJ3-Luci (Jarmy, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) и pVSV-g (Clontech). Клетки смешивали с вектором PHIV и затем смешивали с серийными разведениями соединений. После инкубирования при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение двух дней планшеты обрабатывали с помощью реагента для анализа люциферазы Steady Glo (Promega) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Для оценки не-ВИЧ-специфического ингибирования проводили аналогичный анализ, за исключением того, что смесь клетки/PHIV вектор заменяли клетками, которые были предварительно трансдуцированы и конститутивно экспрессировали люциферазу.

Таблица 2

Пример №	PHIV IC <sub>50</sub> *=<10 нМ, **=1-100 нМ, ***>100 нМ
Z-1	*
Z-9	*

Пример композиции.

Термин "активный ингредиент" означает соединение по изобретению, его таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Пример композиции 1. Твердую желатиновую капсулу получали, используя следующие ингредиенты:

	доза (мг/капсула)
Активный ингредиент	250
Крахмал (сухой)	200
Стеарат магния	10
Всего	460 мг

Пример композиции 2.

Таблетку получали, используя следующие ингредиенты:

	доза (мг/таблетку)
Активный ингредиент	250
Целлюлоза (микrokристаллическая)	400
Диоксид кремния (высокодисперсный)	10
Стеариновая кислота	5
Всего	665 мг

Ингредиенты смешивали и прессовали с получением таблеток, каждая массой 665 мг.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагидро[1,3]оксазоло[3,2-a]пиридо[1,2-d]пиразин-8-карбоксамид; его энантиомеры; его диастереомеры; смеси его энантиомеров; смеси его диастереомеров; смеси его диастереомеров и энантиомеров и его фармацевтически приемлемые соли.

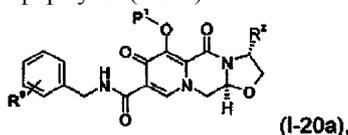
2. Соединение (4R,9aS)-5-гидрокси-4-метил-6,10-диоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагидро-2H-1-окса-4a,8a-диаантрацен-7-карбоновой кислоты 2,4-дифторбензиламида; его энантиомеры; его диастереомеры; смеси его энантиомеров; смеси его диастереомеров; смеси его диастереомеров и энантиомеров и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибиторной активностью в отношении интегразы ВИЧ, содержащая соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват.

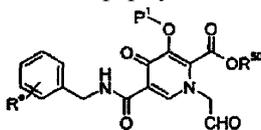
5. Фармацевтическая композиция по п.4, представляющая собой агент против ВИЧ.

6. Способ получения соединения формулы (I-20a)

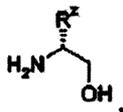


где R<sup>c</sup> представляет собой один или два атома галогена; R<sup>z</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил,

$C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил, включающий конденсирование соединения формулы

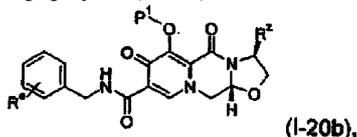


где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы

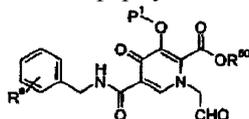


где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси; с образованием соединения формулы (I-20a).

7. Способ получения соединения формулы (I-20b)



где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил, включающий конденсирование соединения формулы

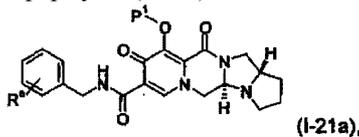


где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы

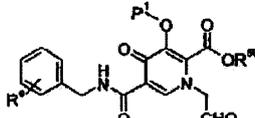


где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил или  $C_{1-8}$ алкокси; с образованием соединения формулы (I-20b).

8. Способ получения соединения формулы (I-21a)



где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил, включающий конденсирование соединения формулы

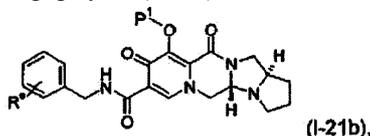


где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы



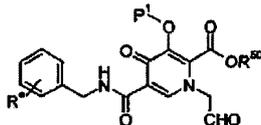
с образованием соединения формулы (I-21a).

9. Способ получения соединения формулы (I-21b)



где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

включающий конденсирование соединения формулы

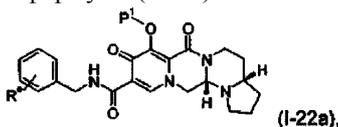


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы

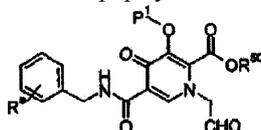


с образованием соединения формулы (I-21b).

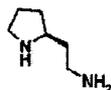
10. Способ получения соединения формулы (I-22a)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
включающий конденсирование соединения формулы

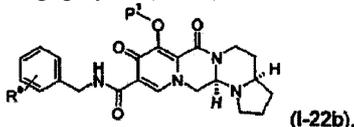


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы

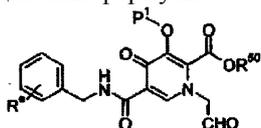


с образованием соединения формулы (I-22a).

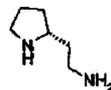
11. Способ получения соединения формулы (I-22b)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
включающий конденсирование соединения формулы

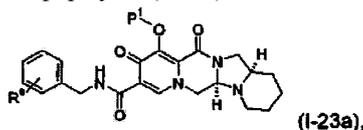


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы

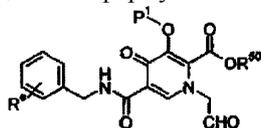


с образованием соединения формулы (I-22b).

12. Способ получения соединения формулы (I-23a)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
включающий конденсирование соединения формулы

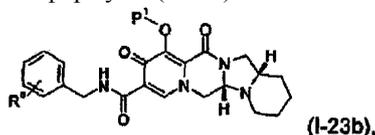


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы

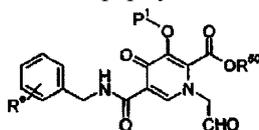


с образованием соединения формулы (I-23a).

13. Способ получения соединения формулы (I-23b)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающий конденсирование соединения формулы

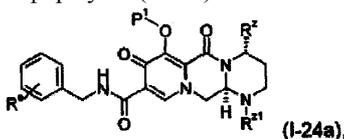


где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы

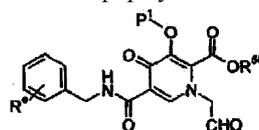


с образованием соединения формулы (I-23b).

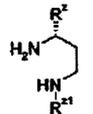
14. Способ получения соединения формулы (I-24a)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающий конденсирование соединения формулы



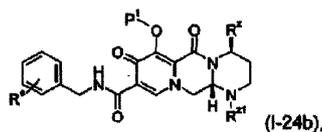
где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;  
с соединением формулы



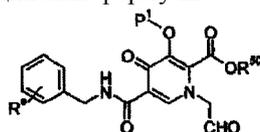
где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;

с образованием соединения формулы (I-24a).

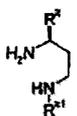
15. Способ получения соединения формулы (I-24b)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающий конденсирование соединения формулы



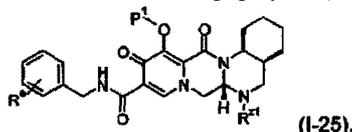
где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с соединением формулы



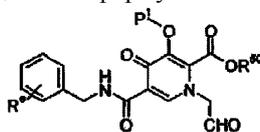
где  $R^z$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;

с образованием соединения формулы (I-24b).

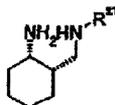
16. Способ получения рацемического соединения формулы (I-25)



где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающий конденсирование соединения формулы



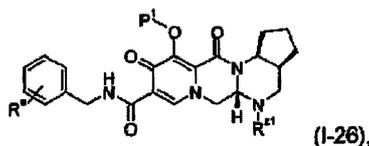
где  $R^e$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; с рацемическим соединением формулы



где  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;

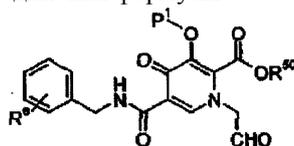
с образованием рацемического соединения формулы (I-25).

17. Способ получения рацемического соединения формулы (I-26)



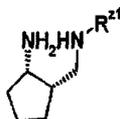
где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

включающий конденсирование соединения формулы



где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

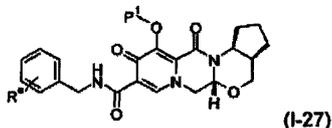
с рацемическим соединением формулы



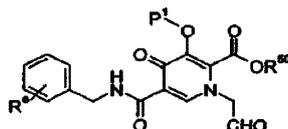
где  $R^{z1}$  представляет собой водород,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, или  $C_{1-8}$ алкил, возможно замещенный группой гидрокси,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-8}$ алкокси, 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S,  $C_{6-14}$ арил или amino, где указанный amino может быть возможно замещен группой  $-C(O)C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкил;

с образованием рацемического соединения формулы (I-26).

18. Способ получения рацемического соединения формулы (I-27)



где  $R^c$  представляет собой галоген;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил; включающий конденсирование соединения формулы



где  $R^c$  представляет собой один или два атома галогена;  $R^{50}$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил;  $P^1$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил $C_{1-8}$ алкил;

с рацемическим соединением формулы



с образованием рацемического соединения формулы (I-27).

19. Способ ингибирования интегразы ВИЧ, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-3.

20. Соединение по любому из пп.1-3 для применения в консервативном лечении.

21. Применение соединения по любому из пп.1-3 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции.

22. Фармацевтическая композиция по п.4, где указанная композиция содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы.

