



(19) **UA** (11) **78 221** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2004031903, 09.08.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.03.2007

(30) Приоритет: 13.08.2001 EP 01203090.4
10.06.2002 EP 02077748.8

(46) Дата публикации: 15.03.2007 A61K 31/505
20070101CFI20070115RMUA A61K
31/506 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/5355
20070101CLI20070115RMUA A61K
31/541 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/551
20070101CLI20070115RMUA A61K
45/00 20070101CLI20070115RMUA
A61P 31/18
20070101ALI20070115RMUA C07C
255/42 20070101ALI20070115RMUA
C07C 257/00
20070101CLI20070115RMUA C07D
239/47 20070101ALI20070115RMUA
C07D 239/48
20070101ALI20070115RMUA C07D
401/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/14
20070101ALI20070115RMUA C07D
403/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 405/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
409/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 413/12
20070101ALI20070115RMUA C07D
417/12 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:

PCT/EP02/08953, 20020809

(72) Изобретатель:

Жильмон Жером Эмиль Жорж, FR,
Паланджян Патрис, FR,
де Йонге Марк, NL,
Койманс Люсьен Мария Хенрикус, NL,
Винкерс Хендрик Маартен, NL,
Дейерт Фредерик Франс Дезире, BE,
Хеерес Ян, NL,
ван Акен Коэн Жанне Альфонс, BE,
Леви Паулус Йоаннес, BE,
Янссен Пауль Адриаан Ян, BE

(73) Патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНОВ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ВИЧ

(57) Реферат:

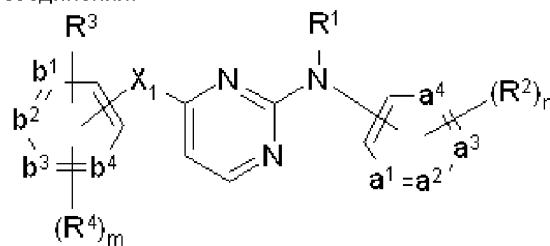
Изобретение относится к ингибиторам репликации ВИЧ формулы (I), их N-оксидам, фармацевтически приемлемым аддитивным солям, четвертичным аминам и стереохимически изомерным формам, где кольцо, включающее $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ и $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил; n равно 0-5; m равно 1-4; R¹ представляет собой водород; арил; формил; C₁₋₆-алкилкарбонил; C₁₋₆-алкил;

C₁₋₆-алкилоксикарбонил, замещенный

C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбонил; R² представляет собой гидрокси, гало, замещенный, при необходимости, C₁₋₆-алкил, C₃₋₇-циклоалкил, замещенный, при необходимости, C₁₋₆-алкенил, замещенный, при необходимости, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-алкилокси, C₁₋₆-алкилоксикарбонил, карбоксил, циано, нитро, amino, моно- или ди(C₁₋₆-алкил)амино, полигалометил, полигалометокси, полигалометилтио, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶,

-C(=O)R⁶, -NHC(=O)N, -C(=O)NHNH₂,
 -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ или 5-членный
 гетероцикл; X₁ представляет собой -NR⁵-,
 -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄алкандиил,
 -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄алкандиил- или
 -C₁₋₄алкандиил-X₂; R³ представляет собой
 NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴;
 -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; замещенный
 C₁₋₆алкил; замещенный, при необходимости,
 C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкил; замещенный C₂₋₆алкенил;
 замещенный C₂₋₆алкинил; C₁₋₆алкил, замещенный
 гидрокси и другим заместителем;
 -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкил; R⁷; или -X₃-R⁷; R⁴
 представляет собой гало, гидрокси, C₁₋₆алкил,
 C₃₋₇циклоалкил, C₁₋₆алкилокси, циано, нитро,
 полигалоC₁₋₆алкил, полигалоC₁₋₆алкилокси,
 аминокарбонил, C₁₋₆алкилоксикарбонил,
 C₁₋₆алкилкарбонил, формил, amino, моно- или

ди(C₁₋₄алкил)амино; их применению в качестве
 лекарств, способам их получения и
 фармацевтическим композициям, содержащим эти
 соединения.



Официальный бюлетень "Промышленная
 собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
 модели, топографии интегральных микросхем",
 2007, N 3, 15.03.2007. Государственный
 департамент интеллектуальной собственности
 Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 221** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 2004031903, 09.08.2002

(24) Effective date for property rights: 15.03.2007

(30) Priority: 13.08.2001 EP 01203090.4
 10.06.2002 EP 02077748.8

(46) Publication date: 15.03.2007A61K 31/505
 20070101CFI20070115RMUA A61K
 31/506 20070101CLI20070115RMUA
 A61K 31/5355
 20070101CLI20070115RMUA A61K
 31/541 20070101CLI20070115RMUA
 A61K 31/551
 20070101CLI20070115RMUA A61K
 45/00 20070101CLI20070115RMUA
 A61P 31/18
 20070101ALI20070115RMUA C07C
 255/42 20070101ALI20070115RMUA
 C07C 257/00
 20070101CLI20070115RMUA C07D
 239/47 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 239/48
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 401/12 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 401/14
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 403/12 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 405/12
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 409/12 20070101ALI20070115RMUA
 C07D 413/12
 20070101ALI20070115RMUA C07D
 417/12 20070101ALI20070115RMUA

(72) Inventor:

GUILLEMONT Jerome Emil George, FR,
 PALANDIJIAN PATRICE, FR,
 DE JONGE MARC, NL,
 Coimans Lucien Maria Henricus, NL,
 Vinckers Hendrick Maarten, NL,
 Deiert Frederick France Desire, BE,
 Heeres Jan, NL,
 van Aken Cohen Jeanne Alfonse, BE,
 Levi Paulus Johannes, BE,
 Janssen Paul Adrian Jan, BE

(73) Proprietor:

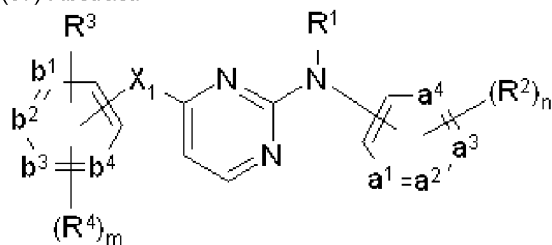
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(86) PCT application:

PCT/EP02/08953, 20020809

(54) PYRIMIDINE DERIVATIVES INHIBITING HIV

(57) Abstract:



(I)

This invention concerns HIV replication

inhibitors of formula (I) the N-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts, the quaternary amines and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein the ring containing -a¹=a²-a³=a⁴- and -b¹=b²-b³=b⁴- represents phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pirazinyl, pyridazinyl; n is 0 to 5; m is 1 to 4; R¹ is hydrogen; aryl; formyl; C₁₋₆alkylcarbonyl; C¹⁻⁶alkyl; C₁₋₆alkyloxycarbonyl, substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl; R² is hydroxy, halo, optionally substituted C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, optionally

UA 78 221

C2

UA 78 221 C2

substituted C₂₋₆alkenyl, optionally substituted C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, carboxyl, cyano, nitro, amino, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, polyhalomethyl, polyhalomethyl, polyhalomethylthio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H -C(=O)NHNN??, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ or a 5-membered heterocycle; X₁ is -NR⁵-, -NH-NH, N=N, -O-, C(=O)-, C₁₋₄alkanediyl, -CHOH, -S-, -S(=O)p-, -X₂-C₁₋₄alkanediyl- or C₁₋₄alkanediyl -X₂-; R³ is NHR¹³; i NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; substituted C₁₋₆alkyl; optionally substituted C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl; substituted C₂₋₆alkenyl; substituted C₂₋₆alkynyl; C₁₋₆alkyl substituted with

hydroxy and a second substituent; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄alkyl; R⁷; or -X₃-R⁷; R⁴ is halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, cyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyloxy, aminocarbonyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, formyl, amino, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino; their use as a medicine, their processes for preparation and pharmaceutical compositions comprising them.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 3, 15.03.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **78 221** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2004031903, 09.08.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 13.08.2001 EP 01203090.4
10.06.2002 EP 02077748.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.03.2007A61K 31/505 20070101CFI20070115RMUA A61K 31/506 20070101CLI20070115RMUA A61K 31/5355 20070101CLI20070115RMUA A61K 31/541 20070101CLI20070115RMUA A61K 31/551 20070101CLI20070115RMUA A61K 45/00 20070101CLI20070115RMUA A61P 31/18 20070101ALI20070115RMUA C07C 255/42 20070101ALI20070115RMUA C07C 257/00 20070101CLI20070115RMUA C07D 239/47 20070101ALI20070115RMUA C07D 239/48 20070101ALI20070115RMUA C07D 401/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 401/14 20070101ALI20070115RMUA C07D 403/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 405/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 409/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 413/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 417/12 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP02/08953, 20020809

(72) Винахідник(и):

Жільмон Жером Еміль Жорж, FR,
Паланджян Патріс, FR,
де Йонге Марк Рене, NL,
Койманс Люсьєн Марія Хенрікус, NL,
Вінкерс Хендрік Маартен, NL,
Дейєрт Фредерік Франс Дезіре, BE,
Хеєрес Ян, NL,
ван Акен Коєн Жанне Альфонс, BE,
Леві Паулус Йоаннес, BE,
Янсєн Пауль Адріаан Ян, BE

(73) Власник(и):

ЯНСЄН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНІВ, ЩО ІНГІБУЮТЬ ВІЛ

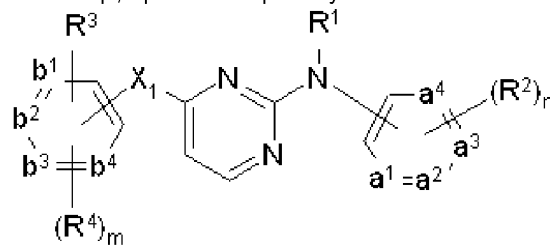
(57) Реферат:

Винахід належить до інгібіторів реплікації ВІЛ формули (I), їх N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання, четвертинних амінів та стереохімічно ізомерних форм, де кільце, що включає $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл,

піридазиніл; n дорівнює 0-5; m дорівнює 1-4; R¹ являє собою водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл, заміщений C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілкарбоніл; R² являє собою гідрокси, гало, заміщений, при потребі, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, заміщений, при потребі, C₁₋₆алкеніл, заміщений,

при потребі, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, полігалометил, полігалометокси, полігалометилтіо, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ або 5-членний гетероцикл; X₁ є -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄алкандііл, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄алкандііл- або -C₁₋₄алкандііл-X₂; R³ є NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; заміщений C₁₋₆алкіл; заміщений, при потребі, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл; заміщений C₂₋₆алкеніл; заміщений C₂₋₆алкініл; C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкіл; R⁷; або

-X₃-R⁷; R⁴ є гало, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкілокси, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкіл, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніл, форміл, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно; їх використання як ліків, способів їх одержання та фармацевтичних композиції, що містять ці сполуки.



Опис винаходу

Даний винахід стосується піримідинових похідних, що мають інгібуючі властивості щодо реплікації ВІЛ (вірус імунодефіциту людини). Крім того, даний винахід стосується способів їх одержання та фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки. Даний винахід також стосується використання зазначених сполук у виробництві медикаментів для запобігання або лікування ВІЛ інфекції.

Сполуки, що структурно споріднені зі сполуками даного винаходу, розкриті у попередніх публікаціях.

WO 99/50250 та WO 00/27825 розкривають амінопіримідини, що мають інгібуючі властивості щодо реплікації ВІЛ.

WO 97/19065 розкриває заміщені 2-анілінопіримідини, придатні як інгібітори протеїнкінази.

WO 00/62778 стосується циклічних інгібіторів протеїн-тирозин кінази.

WO 98/41512 описує заміщені 2-анілінопіримідини, придатні як інгібітори протеїнкінази.

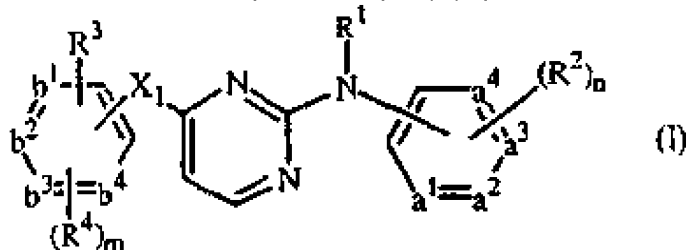
US 5691364 описує бензамідинові похідні та їх використання як антикоагулянтів.

WO 00/78731 описує 5-ціано-2-амінопіримідинові похідні як інгібітори KDR кінази або FGF α кінази, корисні для профілактики та лікування захворювань, що пов'язані з ангиогенезом.

Сполуки даного винаходу відрізняються від відомих із попереднього доробку у даній галузі за своєю структурою, фармакологічною активністю та/або фармакологічною ефективністю.

Як було досить несподівано знайдено, сполуки даного винаходу мають поліпшену здатність інгібувати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), зокрема, вони мають поліпшену здатність інгібувати реплікацію мутантних штамів, тобто штамів, котрі стали резистентними щодо відомих у даній галузі ліків (ВІЛ штами, резистентні щодо лікарських або мультилікарських засобів).

Даний винахід стосується сполуки формули



її N-оксидів, фармацевтично прийнятних солей приєднання, четвертинних амінів або стереохімічно ізомерних форм, де

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

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

$-N=CH-CH=CH-$ (a-2);

$-N=CH-N=CH-$ (a-3);

$-N=CH-CH=N-$ (a-4);

$-N=N-CH=CH-$ (a-5);

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ являє собою бівалентний радикал формули

$-CH=CH-CH=CH-$ (b-1);

$-N=CH-CH=CH-$ (b-2);

$-N=CH-N=CH-$ (b-3);

$-N=CH-CH=N-$ (b-4);

$-N=N-CH=CH-$ (b-5);

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; i у випадку $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ є (a-1), n може також дорівнювати 5;

m дорівнює 1, 2, 3 i у випадку $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є (b-1), m може також дорівнювати 4;

R¹ являє собою водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; C₁₋₆алкіл, заміщений формілом, C₁₋₆алкілкарбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом, C₁₋₆алкілкарбогнілокси; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілкарбоніл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

кожна R² являє собою, незалежно, гідрокси, гало, C₁₋₆алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C₂₋₆алкініл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилтію, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(-O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$ або радикал формули

65



5

де кожна A_1 є, незалежно, N, CH або CR^6 ; i

A_2 є NH, O, S або NR^6 ;

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

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

15 R^3 є NHR^{13} , $NR^{13R^{14}}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13R^{14}}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^9R^{10} ,

15 $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 і де 2 атоми водню при тому самому вуглецевому атомі заміщені C_{1-4} алкандіілом; C_{1-6} алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником, що вибирається із ціано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл,

20 заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкеніл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, ціано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу

20 або R^7 ; C_{2-6} алкініл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, ціано, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл; R^7 або $-X_3-R^7$;

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

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

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

30 R^4 є гало, гідрокси, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{1-6} алкілокси, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкіл, полігало C_{1-6} алкілокси, амінокарбоніл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, C_{1-6} алкілкарбоніл, форміл, аміно. моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно або R^7 ;

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

35 C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом;

R^6 являє собою C_{1-4} алкіл, аміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно або полігало C_{1-4} алкіл;

40 R^7 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл чи моноцикл, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може

40 бути, при потребі, заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-6} алкілу, аміно C_{1-6} алкілу, моно або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкілу, формілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, C_{1-6} алкілтію, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу, полігало C_{1-6} алкілокси, амінокарбонілу,

45 $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ або $K^{7a}-C_{1-4}$ алкілу;

45 R^{7a} являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл чи моноцикл, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може

45 бути, при потребі, заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілу, гідрокси C_{1-6} алкілу, аміно C_{1-6} алкілу, моно або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкілу, формілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, C_{1-6} алкілтію, ціано, нітро, полігало C_{1-6} алкілу, полігало C_{1-6} алкілокси, амінокарбонілу,

50 $-CH(=N-O-R^8)$;

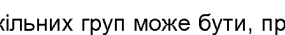
R^8 є воднем, C_{1-4} алкілом, арилом або арил C_{1-4} алкілом;

55 R^9 та R^{10} являють собою, незалежно, водень; гідрокси; C_{1-6} алкіл; C_{1-6} алкілокси; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл; аміно; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл; $-CH(=NR^{11})$

55 або R^7 , де кожна із вищезазначених C_{1-6} алкільних груп може бути, при потребі, та кожна окремо заміщена одним або двома замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, полігалометилу,

60 полігалометилокси, полігалометилтію, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, R^7 ; або

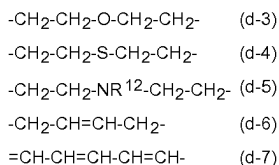
R^9 та R^{10} можуть бути взяті разом з утворенням бівалентного або тривалентного радикала формули



65

U A 7 8 2 2 1

U A 7 8 2 2 1 C 2



5

10 R¹¹ являє собою ціано; C₁₋₄алкіл, заміщений, при потребі, C₁₋₄алкілокси, ціано, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно або амінокарбонілом; C₁₋₄алкілоксикарбоніл; амінокарбоніл; моно- або ді(C₁₋₄алкіл)амінокарбоніл;

R¹² являє собою водень або C₁₋₄алкіл;

15 R¹³ та R¹⁴ являють собою, кожна незалежно, C₁₋₆алкіл, заміщений, при потребі, ціано або амінокарбонілом, C₂₋₆алкеніл, заміщений, при потребі, ціано або амінокарбонілом, C₂₋₆алкініл, заміщений, при потребі, ціано або амінокарбонілом;

R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

R¹⁶ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений, при потребі, ціано або амінокарбонілом, або R⁷; р дорівнює 1 або 2;

20 арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, гідрокси, меркапто, C₁₋₆алкілу, гідроксиC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₆алкілокси, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, C₁₋₆алкілтіо, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкілу, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу, R⁷ або -X₃-R⁷.

25 Як застосовується у даному тексті, C₁₋₄алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутил; C₁₋₆алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 6 вуглецевих атомів, такі як групи, що визначені для C₁₋₄алкілу, та пентил, гексил, 2-метилбутил і таке подібне; C₂₋₆алкіл як група або частина групи визначає насичені вуглеводневі радикали з прямими або розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів, такі як етил, пропіл, 1-метилетил, бутил, пентил, гексил, 2-метилбутил і таке подібне; C₁₋₄алкандііл визначає бівалентні насичені вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, такі як метилен, 1,2-етандііл або 1,2-етиліден, 1,3-пропандііл або 1,3-пропіліден, 1,4-бутандііл або 1,4-буталіден і таке подібне; C₃₋₇циклоалкіл є дженериком до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу та циклогептилу; C₂₋₆алкеніл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів, котрі містять подвійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл і таке подібне; C₂₋₆алкініл визначає вуглеводневі радикали з прямими та розгалуженими ланцюгами, що мають від 2 до 6 вуглецевих атомів, котрі містять потрійний зв'язок, такі як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і таке подібне; моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений карбоцикл являє собою кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець, зазначена кільцева система містить лише прості зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений карбоцикл являє собою кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець, зазначена кільцева система складається лише із вуглецевих атомів і містить принаймні один подвійний зв'язок, за умови, що дана кільцева система не є ароматичною кільцевою системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний карбоцикл являє собою ароматичну кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець, зазначена кільцева система складається лише із вуглецевих атомів; вираз ароматичний добре відомий фахівцям у даній галузі і означає циклічно спряжену систему із 4n+2 електронів, тобто із 6, 10, 14 і т.д. π-електронів (правило Гюккеля); моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений гетероцикл являє собою кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець, і включає принаймні один гетероатом, котрий вибирається із O, N та S, зазначена кільцева система містить лише прості зв'язки; моноциклічний, біциклічний або трициклічний частково насичений гетероцикл являє собою кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець і включає принаймні один гетероатом, котрий вибирається із O, N або S, і принаймні один подвійний зв'язок, за умови, що дана кільцева система не є ароматичною кільцевою системою; моноциклічний, біциклічний або трициклічний ароматичний гетероцикл являє собою ароматичну кільцеву систему, що складається із 1, 2 або 3 кілець і включає принаймні один гетероатом, котрий вибирається із O, N або S.

Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених карбоциклів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[4,2,0]октаніл, циклононаніл, циклодеканіл, декагідронафталеніл, тетрадекагідроантраценіл і таке подібне.

60 Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних частково насичених карбоциклів є циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, біцикло[4,2,0]октеніл, циклононеніл, циклодеценіл, октагідронафталеніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-октагідро-антраценіл і таке подібне.

Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних ароматичних карбоциклів є феніл, нафталеніл, антраценіл.

65 Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних насичених гетероциклів є тетрагідрофураніл, піролідініл, діоксоланіл, імідазолідініл, тіазолідініл, тетрагідротіеніл,

дигідрооксазоліл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, оксадіазолідиніл, триазолідиніл, тіадіазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіразиніл, діоксаніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тритіаніл, декагідрохінолініл, октагідроіндоліл і таке подібне.

Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних частково насичених гетероциклів є піролініл, імідазолініл, піразолініл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, індолініл і таке інше.

Окремими прикладами моноциклічних, біциклічних або трициклічних ароматичних гетероциклів є азетил, оксетиліденіл, піроліл, фурил, тіоніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, піраніл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензопіразоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хінолізиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, нафтиридиніл, птеридиніл, бензопіраніл, піролопіридил, тієнопіридил, фуропіридил, ізотіазолопіридил, тіазолопіридил, ізоксазолопіридил, оксазолопіридил, піразолопіридил, імідазопіридил, піролопіразиніл, тієнопіразиніл, фуропіразиніл, ізотіазолопіразиніл, тіазолопіразиніл, ізоксазолопіразиніл, оксазолопіразиніл, піразолопіразиніл, імідазопіразиніл, піролопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фуропіримідиніл, ізотіазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, ізоксазолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, піразолопіримідиніл, імідазопіримідиніл, піролопіридазиніл, тієнопіридазиніл, фуропіридазиніл, ізоімідазопіридазиніл, тіазолопіридазиніл, ізоксазолопіридазиніл, оксазолопіридазиніл, піразолопіридазиніл, імідазопіридазиніл, оксадіазолопіридил, тіадіазолопіридил, оксадіазолопіразиніл, тіадіазолопіразиніл, триазолопіразиніл, оксадіазолопіримідиніл, тіадіазолопіримідиніл, триазолопіримідиніл, оксадіазолопіридазиніл, тіадіазолопіридазиніл, триазолопіридазиніл, імідазооксазоліл, імідазотіазоліл, імідазоімідазоліл, ізоксазолотриазиніл, ізотіазолотриазиніл, піразолотриазиніл, оксазолотриазиніл, тіазолотриазиніл, імідазотриазиніл, оксадіазолотриазиніл, триазолотриазиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл і таке подібне.

Як застосовувалось у даному тексті вище, група (=O) утворює карбонільну складову, коли вона приєднана до вуглецевого атому, сульфоксидну складову, коли вона приєднана до атому сірки та сульфонільну складову, коли до атому сірки приєднані дві зазначених групи.

Термін гало є дженериком до фтору, хлору, бромю та йодо. Як застосовувалось у даному тексті вище та буде застосовано у подальшому викладі, полігалометил як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений метил, зокрема метил з одним або більшою кількістю атомів фтору, наприклад, дифторометил або трифторометил; полігалоC₁₋₄алкіл або полігалоC₁₋₆алкіл як група або частина групи визначається як моно- або полігалозаміщений C₁₋₄алкіл або C₁₋₆алкіл, наприклад, групи, визначені у галометилі, 1,1-дифторо-етил і таке подібне. У випадку, коли до алкільної групи приєднано більше одного атома галогену, у межах визначення полігалометилу, полігалоC₁₋₄алкілу або полігалоC₁₋₆алкілу вони можуть бути однаковими або різними.

Під виразом гетероцикл у визначенні R⁷ або R^{7a} мається на думці, що він включає всі можливі ізомерні форми даних гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Якщо окремо не зазначено, карбоцикл або гетероцикл у визначенні R або R^{7a} може бути приєднаний до залишку молекули формули (I) через будь-який відповідний кільцевий вуглецевий атом або гетероатом. Так, наприклад, коли даним гетероциклом є імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом і таким подібним.

Коли будь-яка змінна (наприклад, R⁷, X₂) зустрічається у будь-якій складовій більше одного разу, кожне визначення є незалежним.

Риски, котрі проведені на малюнках від замісників усередину кільцевих систем, вказують, що даний зв'язок може бути і приєднаний до будь-якого придатного кільцевого атома.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, у яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними, включені в обсяг даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання, як згадувались вище, включають, як мається на думці, терапевтично активні нетоксичні кислі форми солей приєднання, котрі здатні утворювати сполуки формул (I). Останні можуть звичайно одержуватись обробкою основної форми такими придатними кислотами як неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева або бромистоводнева кислота і таке подібне; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота і подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, 2-гідроксипропанова, 2-оксопропанова, щавлева, малюнова, бурштинова, малеїнова, фумарова, молочна, винна, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, 4-метилбензолсульфонова, циклогексансульфамінова, 2-гідроксибензойна, 4-аміно-2-гідроксибензойна і подібні кислоти. Навпаки, зазначені сольові форми можуть бути перетворені обробкою лугом у форму вільної основи.

Сполуки формул (I), що містять кислотні протони, можуть бути перетворені в їх терапевтично активні нетоксичні металічні або амініні форми солей приєднання обробкою відповідною органічною та неорганічною основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, амонієві солі, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і таке подібне, солі з органічними основами, наприклад, первинні, вторинні та третинні аліфатичні та ароматичні аміни, такі як

метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири бутаїнові ізомери, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-п-бутиламін, піролідин, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідин, піридин, хінолін та ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, гідрабаїнові солі та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин і таке подібне.

Вираз сіль приєднання включає також гідратні та сольватні сольові форми, котрі здатні утворювати сполуки формул (I). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкогольяти і таке подібне.

Вираз "четвертинний амін", як застосовується вище, визначає солі четвертинного амонію, які здатні утворювати сполуки формули (I) шляхом реакції між азотистою основою сполуки формули (I) та відповідним агентом кватернізації, таким як, наприклад, заміщений, при потребі, галоїдоалкіл, галоїдоарил або галоїдоарилалкіл, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Можуть також використовуватись інші реагенти з групами, що легко відщеплюються, такі як алкілтрифторометансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл р-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлоро, бромо, йодо, трифторацетат та ацетат. Протиіон за вибором може бути уведений з використанням іонообмінних смол.

Мається на думці, що N-оксидні форми даних сполук включають сполуки формули (I), де один або кілька третинних атомів азоту є окисненими до так званого N-оксиду.

Зрозуміло, що деякі сполуки формули (I) та їх N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічні ізомерні форми можуть містити один або більше хіральных центрів та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Вираз "стереохімічно ізомерні форми", що застосовувався у попередньому викладі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, котрі можуть мати сполуки формули (I) та їх N-оксиди, солі приєднання, четвертинні аміни або фізіологічно функціональні похідні. Якщо окремо не зазначено або не вказано, хімічне позначення сполук відповідає суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять усі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури, так само як і кожну із окремих ізомерних форм формули (I) та їх N-оксидів, солей, сольватів або четвертинних амінів у суттєво вільній формі, тобто асоційованих з менше 10%, краще, менше 5%, ще краще, менше 2% і найкраще, менше 1% інших ізомерів. Так, коли сполука формули (I) позначається, наприклад, як (E), це означає, що дана сполука є суттєво вільною від (Z) ізомеру.

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

Очевидно, що стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) входять до обсягу даного винаходу.

Для деяких сполук формули (I), їх промедикаментів, N-оксидів, солей, сольватів, четвертинних амінів або металічних комплексів та проміжних сполук, що використовуються при їх одержанні, абсолютна стереохімічна конфігурація експериментально не визначалась. У таких випадках та стереоізомерна форма, що виділялась першою, позначається як "A" і друга як "B", без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені "A" та "B" стереоізомерні форми можуть бути однозначно ідентифіковані за, наприклад, їх оптичним обертанням у випадку, коли "A" та "B" мають енантіомерне співвідношення. Фахівець у даній галузі здатен визначити абсолютну конфігурацію таких сполук з використанням відомих у даній галузі методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція. У випадку, коли "A" та "B" є стереоізомерними сумішами, вони можуть додатково розділюватись, і відповідні перші виділені фракції позначаються як "A1" та "B1" і другі як "A2" та "B2" без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію.

Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати у своїй таутомерій формі. Такі форми, хоча вони й не зазначені у явному вигляді у вищенаведених формулах, також входять в обсяг даного винаходу.

Вираз "сполуки формули (I)", як мається на думці, у даному тексті охоплює також їх N-оксидні форми, солі, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес являють ті сполуки формули (I), що є стереохімічно чистими.

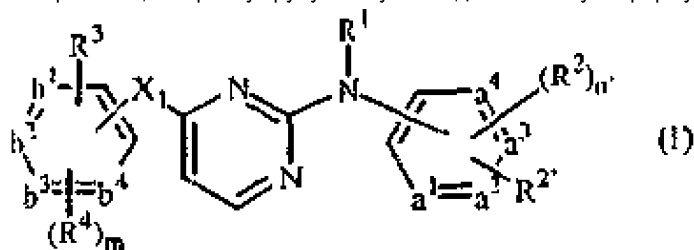
Як застосовується у даному тексті, замісники можуть вибиратись незалежно із переліку множинних визначень, таких як, наприклад, для R⁹ та R¹⁰, і при цьому, як мається на думці, передбачені всі хімічно можливі комбінації, котрі ведуть до хімічно стабільних молекул.

Особливою групою сполук є такі сполуки формули (I), де R³ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений принаймні одним замісником, що вибирається із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₁₋₆алкіл, заміщений принаймні одним замісником, що вибирається із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷ і де 2 атоми водню, що зв'язані з тим самим вуглецевим атомом, замінені на C₁₋₄алкандііл; C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником, що вибраний із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, заміщений принаймні одним замісником, що вибирається із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₂₋₆алкеніл, що заміщений принаймні одним замісником, що вибирається із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₂₋₆алкініл, що заміщений принаймні одним замісником, що вибирається із ціано, амінокарбонілу, NR⁹R¹⁰ або R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкіл; R⁷ або -X₃-R⁷; R⁴ являє собою гало, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкілокси, ціано, нітро, полігалоC₁₋₆алкіл, полігалоC₁₋₆алкілокси, амінокарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніл, форміл, аміно, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно; R⁷ являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений,

частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути, при потребі, заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається незалежно із гало, гідрокси, меркапто, С₁₋₆алкілу, гідроксиС₁₋₆алкілу, аміноС₁₋₆алкілу, моно або ді(С₁₋₆алкіл)аміноС₁₋₆алкілу, С₁₋₆алкілкарбонілу, С₃₋₇циклоалкілу, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілоксикарбонілу, С₁₋₆алкілтію, ціано, нітро, полігалоС₁₋₆алкілу, полігалоС₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу, R^{7a}, -X₃-R^{7a} або R^{7a}-C₁₋₄алкілу; R^{7a} являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений чи ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем може бути, при потребі, заміщена одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких вибирається незалежно із гало, гідрокси, меркапто, С₁₋₆алкілу, гідроксиС₁₋₆алкілу, аміноС₁₋₆алкілу, моно або ді(С₁₋₆алкіл)аміноС₁₋₆алкілу, С₁₋₆алкілкарбонілу, С₃₋₇циклоалкілу, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілоксикарбонілу, С₁₋₆алкілтію, ціано, нітро, полігалоС₁₋₆алкілу, полігалоС₁₋₆алкілокси, амінокарбонілу; R⁹ та R¹⁰ являють собою, кожна, незалежно, водень; гідрокси; С₁₋₆алкіл; С₁₋₆алкілокси; С₁₋₆алкілкарбоніл; С₁₋₆алкілоксикарбоніл; аміно; моно- або ді(С₁₋₆алкіл)аміно; моно- або ді(С₁₋₆алкіл)амінокарбоніл або R⁷, де кожна із вищезазначених С₁₋₆алкільних груп може, при потребі, та кожна окремо бути заміщена одним або двома замісниками, що вибираються, незалежно, із гідрокси, С₁₋₆алкілокси, гідроксиС₁₋₆алкілокси, карбоксилу, С₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(С₁₋₄алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометокси, полігалометилтію, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

Інтересну групу сполук складають сполуки формули (I), де -a¹=a²-a³=a⁴- репрезентують бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH- (a-1).

Крім того, інтересну групу сполук складають сполуки формули (I), що мають формулу

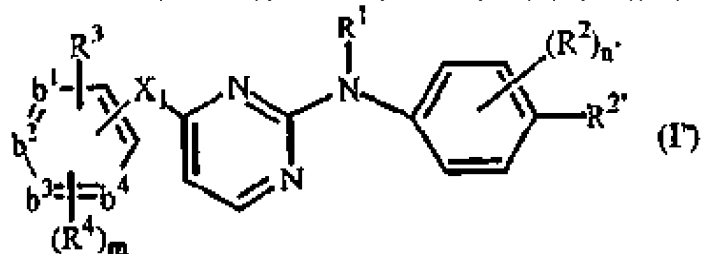


та їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де -a¹=a²-a³=a⁴-, -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m та X₁ є такими, як визначено вище; n' дорівнює 0, 1, 2 або 3, і у випадку -a¹=a²-a³=a⁴- є (a-1) n' може також дорівнювати 4;

R² являє собою гало, С₁₋₆алкіл, тригалометил, ціано, амінокарбоніл, С₁₋₆алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

за умови, що R² знаходиться у пара положенні відносно складової NR¹.

Іншою інтересною групою сполук є сполуки формули (I), що мають формулу



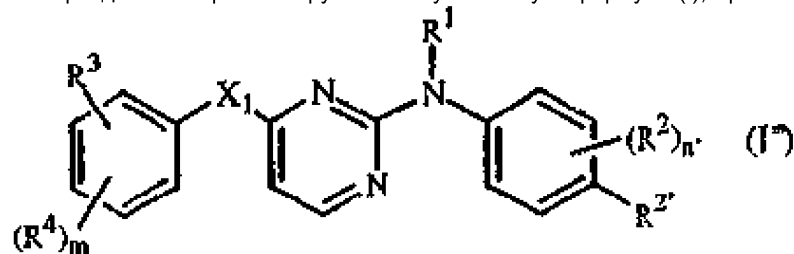
та їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де

-b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m та X₁ є такими, як визначено вище;

n' дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R² являє собою гало, С₁₋₆алкіл, тригалометил, ціано, амінокарбоніл, С₁₋₆алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом.

Ще однією інтересною групою сполук є сполуки формули (I), що мають формулу



та їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни або стереохімічно ізомерні форми, де

R^1, R^2, R^3, R^4 та X_i є такими, як визначено вище;

n' дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R^2 являє собою гало, C_{1-6} алкіл, тригалометил, ціано, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом.

Крім того, особливими сполуками є такі сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де задовольняються одна або де це можливо кілька наступних умов:

а) m дорівнює 1, 2 або 3, зокрема 2 або 3, більш конкретно, 2, і ще більш конкретно m дорівнює 2, і зазначені два R^4 замісники знаходяться у положеннях 2 та 6 (орто положення) відносно складової X_1 ;

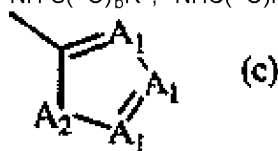
б) m дорівнює 1, 2 або 3, і R^3 знаходиться у положенні 4 (пара положення) відносно складової X_1 ;

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

д) де це може бути застосовано, n' дорівнює 0;

е) де це може бути застосовано, n дорівнює 1, і зазначений R^2 замісник знаходиться у положенні 4 (пара положення) відносно NR^1 -лінкера;

ф) R^2 являє собою гідрокси, гало, C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, ціано або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{2-6} алкініл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю галогенових атомів або ціано, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно, полігалометил, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ або радикал формули



де кожна A_1 є, незалежно, N, CH або CR^6 ; і

A_2 є NH, O, S або NR^6 ;

г) R^2 являє собою гало, C_{1-6} алкіл, тригалометил, ціано, C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом;

h) R^2 являє собою ціано, амінокарбоніл або C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом, зокрема, ціано,

i) R^2 являє собою ціано, амінокарбоніл або C_{1-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом, зокрема, ціано.

Варіант, якому віддається перевага, охоплює ті сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де R^3 являє собою NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{2-6} алкіл, заміщений ціано або амінокарбонілом; C_{1-6} алкіл, заміщений NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9aR10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкеніл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкініл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із гало, ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл; R^7 або $-X_3-R^7$; при R^{9a} , що репрезентує гідрокси; C_{1-6} аліл; C_{1-6} алкілокси; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл; аміно; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, $-CH(=NR^{11})$ або R^7 , де кожна із вищезазначених C_{1-6} алкільних груп у визначенні R^{9a} може, при потребі, та кожна окремо, бути заміщена одним або двома замісниками, кожен із яких вибирається, незалежно, із гідрокси, C_{1-6} алкілокси, гідрокси C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, ціано, аміно, іміно, моно- або ді(C_{1-4} алкіл)аміно, полігалометилу, полігалометокси, полігалометилтіо, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; R^{9a} може також бути взята сумісно з R^{10} з утворенням бівалентного або тривалентного радикалу формули (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) або (d-7) як визначено вище.

Ще одна інтересна група сполук включає сполуки формули (I), (I'), (I'') або (I'''), де R^3 являє собою NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} алкіл, заміщений NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9aR10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 і де 2 атоми водню, що приєднані до того самого атому вуглецю, заміщені C_{1-4} алкандіілом; C_{1-6} алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником, що вибирається із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або R^7 ; C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких вибирається, незалежно, із ціано, NR^{9R10} , $-C(=O)-NR^{9R10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, одним або більшою кількістю

C₁₋₆алкіл, заміщений ціано та R⁷, або C₂₋₆алкеніл, заміщений ціано та R⁷.

Крім того, інтересну групу сполук складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де R³ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений ціано та R⁷.

Ще одна інтересна група сполук складається із сполук формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де R³ являє собою -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкіл.

Крім того, інтересну групу сполук складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де R³ являє собою C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та другим замісником, що вибирається із ціано або R⁷.

Крім того, інтересну групу сполук складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де R² або R² являє собою ціано або амінокарбоніл, і R¹ являє собою водень.

Ще одну інтересну групу сполук являють сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де m дорівнює 2 або 3, і X₁ являє собою -NR⁵-, -O-, -C(=O)-, -CH₂-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, зокрема, де X, являє собою -NR⁵-, або -O-.

Крім того, інтересну групу сполук складають сполуки формул (I), (I'), (I'') або (I'''), де діють одне або більше, краще всі із наступних обмежень:

a) n дорівнює, принаймні, 1, конкретно, 1; або n' дорівнює 0;

b) R² або R² являє собою ціано;

c) m дорівнює 1, 2 або 3;

d) R являє собою C₁₋₄алкіл, особливо, метил; нітро; аміно; гало; C₁₋₆алкілокси або R⁷;

e) R³ являє собою R⁷, NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)R¹⁶, -C(=O)NHR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄алкіл, C₁₋₆алкіл, заміщений ціано, C₁₋₆алкіл, двічі заміщений ціано, C₁₋₆алкіл, заміщений NR⁹R¹⁰, C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та ціано, C₁₋₆алкіл, заміщений гідрокси та R⁷, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкіл, заміщений ціано, C₂₋₆алкеніл, заміщений R⁷, C₂₋₆алкеніл, заміщений двічі ціано, C₂₋₆алкеніл, заміщений ціано та R⁷, C₂₋₆алкеніл, заміщений ціано та -C(=O)-C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкеніл, заміщений ціано та гало, C₂₋₆алкеніл, заміщений -C(=O)-NR⁹R¹⁰, C₂₋₆алкеніл, заміщений гало, C₂₋₆алкеніл, заміщений двічі гало, або C₂₋₆алкеніл, заміщений NR⁹R¹⁰;

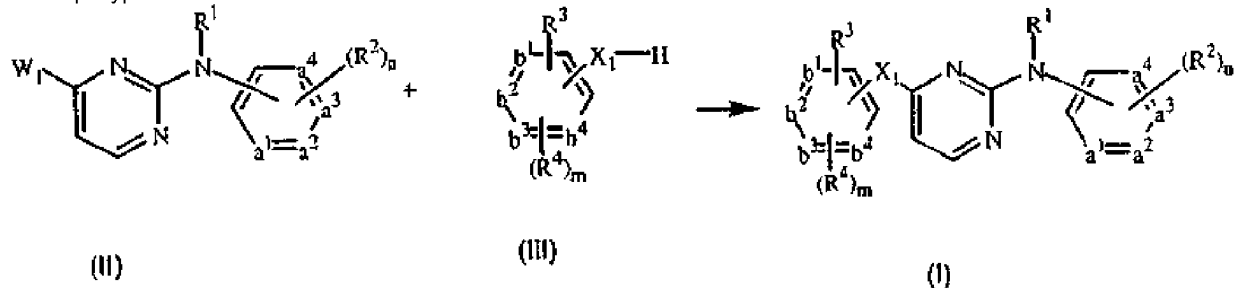
f) X₃ являє собою -C(=O)-, -CH₂-C(=O)-, або -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄алкандііл-;

g) X₁ являє собою NH або O;

h) R¹ являє собою водень або C₁₋₄алкіл.

Сполуками формул (I), (I'), (I'') або (I'''), яким віддається перевага, є сполуки 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (див. Таблиці 3, 4 та 5), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні аміни та стереохімічно ізомерні форми.

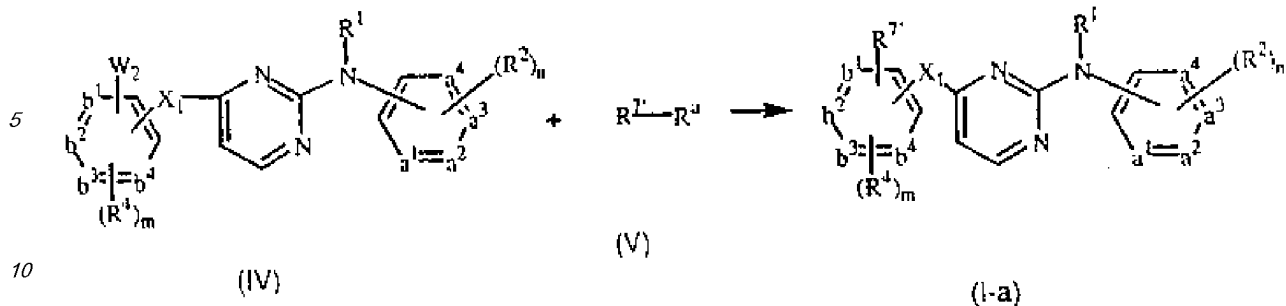
Загалом, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (II), де W₁ являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, гало, трифлат, тозилат, метилсульфоніл і таке подібне, з проміжною сполукою формули (III). Дана реакція може бути проведена при підвищеній температурі.



Як альтернатива, вищенаведена реакція може проводитись у присутності придатного розчинника. Придатними розчинниками є, наприклад, ацетонітрил, спирт, такий як, наприклад, етанол, 2-пропанол, 2-пропанол-HCl; N,N-диметилформамід; N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідинон; 1,4-діоксан, пропіленгліколь монометилефір. Краще, коли розчинником є 2-пропанол, 6N HCl у 2-пропанолі або ацетонітрилі, особливо, ацетонітрил. При потребі може бути присутнім гідрид натрію.

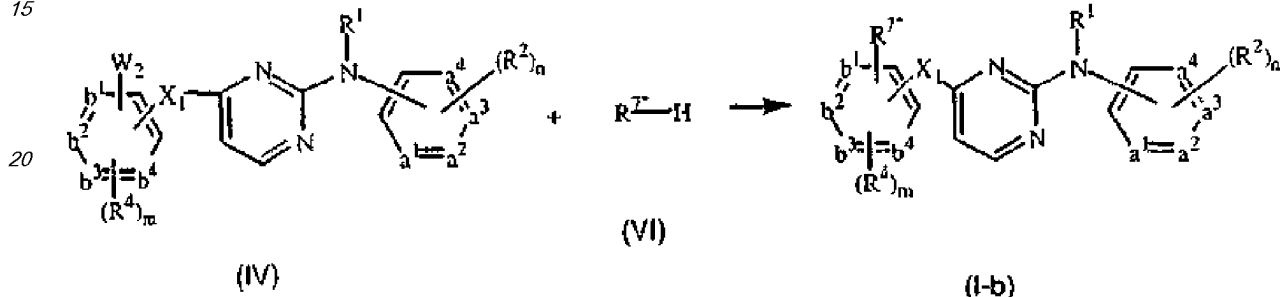
У цій та наступних методиках приготування реакційні продукти можуть бути виділені із реакційного середовища і при потребі піддані додатковому очищенню згідно з методами, що загалом відомі у даній галузі, такими, наприклад, як екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія.

Сполуки формули (I), де R³ являє собою R⁷, що репрезентує моноциклічну, біциклічну або трициклічну ароматичну кільцеву систему, зазначена R³ подана R⁷, і зазначені сполуки подані формулою (I-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV), де W₂ являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, гало, гідрокси, трифлат, тозилат, тіометил, метилсульфоніл, трифторометилсульфоніл і таке подібне, з проміжною сполукою формули (V), де R³ являє собою боронат або три(C₁₋₄алкіл)станан, такий як трибутилстанан, у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій тетракіс (трифенілфосфін), придатної солі, такої як, наприклад, динатрій карбонат, дикалій карбонат та CS₂CO₃, та придатного розчинника, такого як, наприклад, діоксан, диметилловий ефір, толуол або суміш спирт/вода, наприклад, MeOH/H₂O. R^a може також являти гало, наприклад, бром, і у цьому випадку дана реакція проводиться у присутності 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-октаметил-2,2'-бі-1, 3, 2-діоксаборолану.



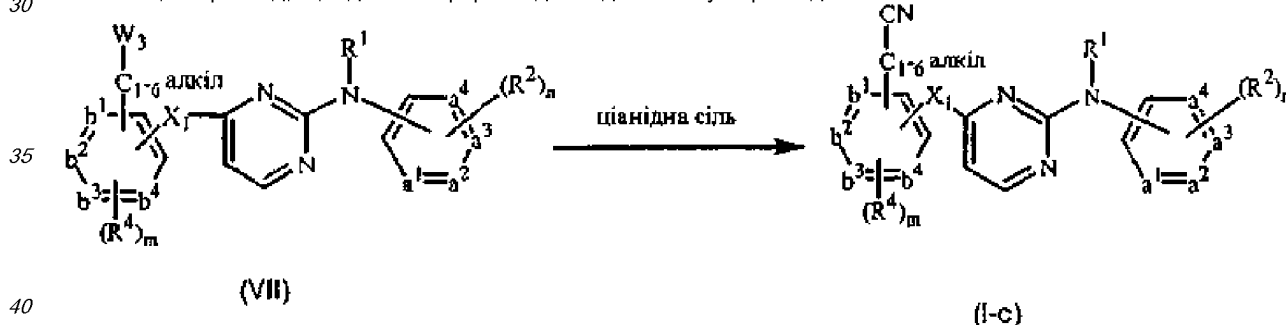
15

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою R^7 , що репрезентує моноциклічну, біциклічну або трициклічну насичену кільцеву систему, зазначена R^3 подана $R^{7'}$, і зазначені сполуки подані формулою (I-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (VI).



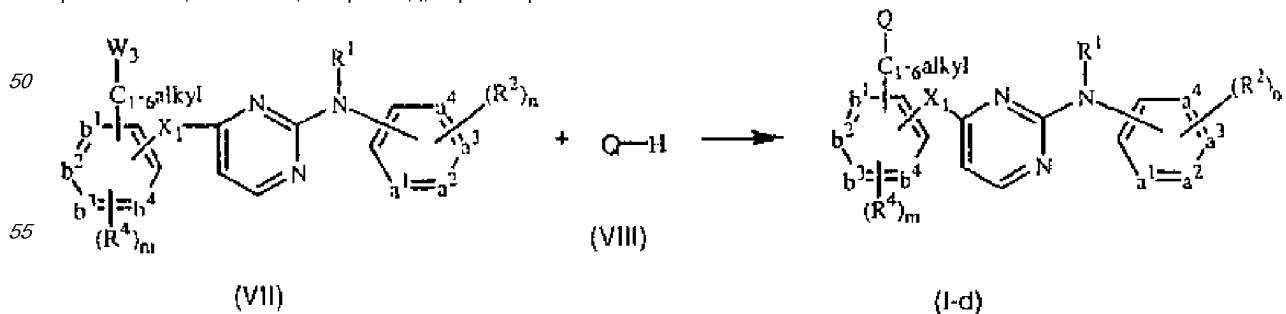
30

Сполуки формули (I), де R^3 репрезентує C_{1-6} алкіл, заміщений ціано, зазначена R^3 подана C_{1-6} алкіл-CN, і зазначені сполуки подані формулою (I-c), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII), де W_3 являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, гало, наприклад, хлоро, з придатною ціанідною сіллю, такою як, наприклад, ціанід натрію або ціанід калію, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід або диметилсульфоксид.



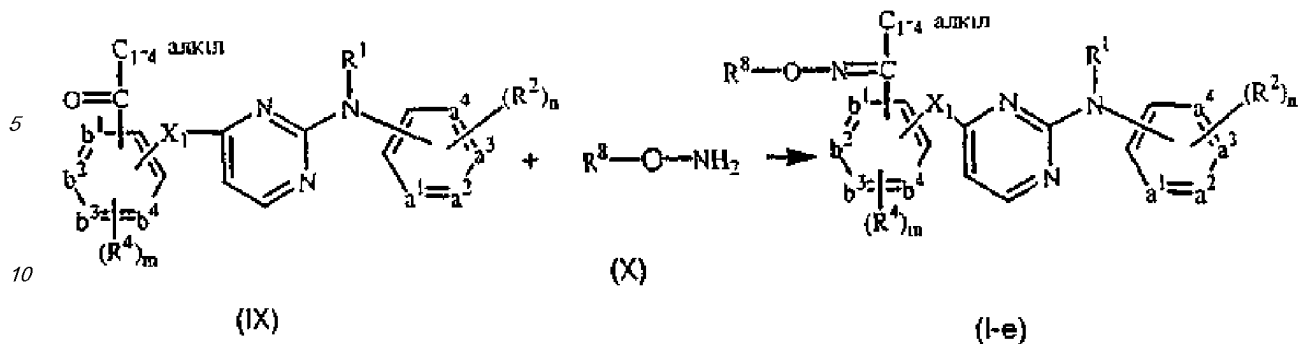
45

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою C_{1-6} алкіл, заміщений R^7 ; NR^9R^{10} або C_{1-6} алкілокси, заміщений, при потребі, CN, R^7 або NR^9R^{10} , зазначена R^3 подана C_{1-6} алкіл-Q, де Q являє собою R^7 ; NR^9R^{10} або C_{1-6} алкілокси, що заміщений, при потребі, CN, R^7 або NR^9R^{10} , і зазначені сполуки подані формулою (I-d), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (VIII), при потребі, у присутності придатної солі, такої як, наприклад, дикалій карбонат, ціанід калію, йодид калію, та придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



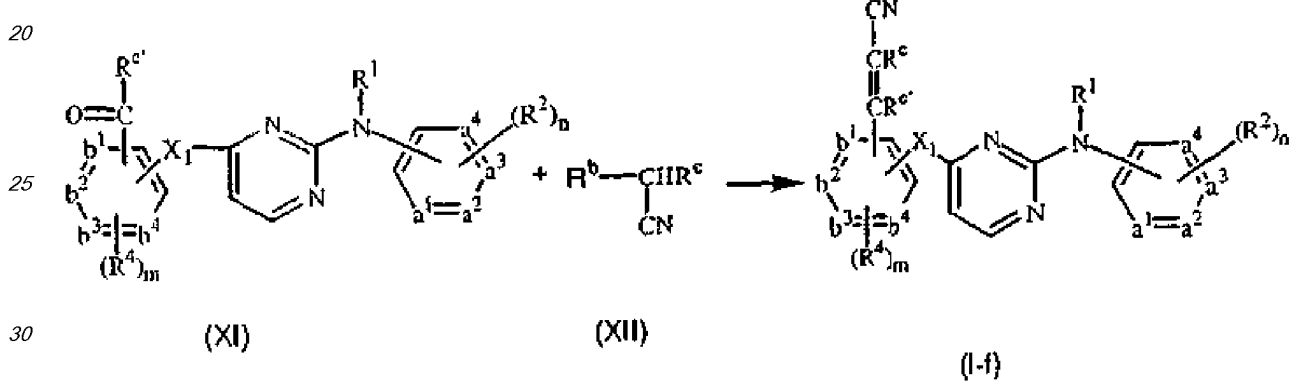
60

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл, зазначені сполуки подані формулою (I-e), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (IX) з проміжною сполукою формули (X) у присутності придатного розчинника, такого як спирт, наприклад, етанол.



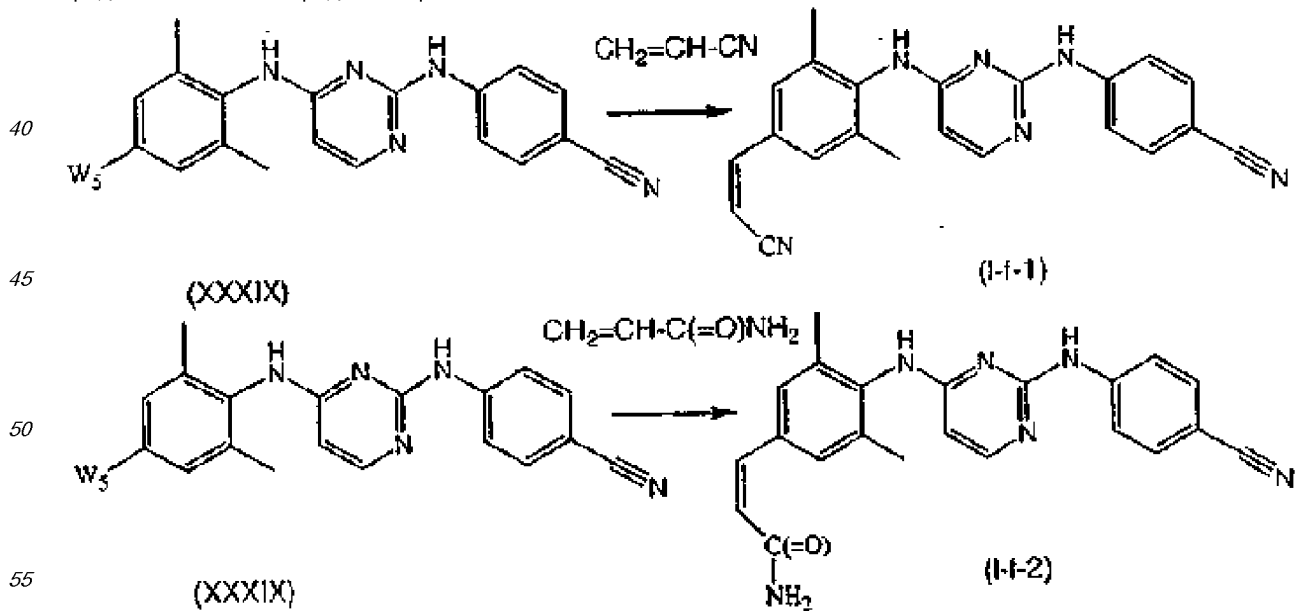
15
20

Сполуки формули (I), де R являє собою $CR^c=CR^c-CN$, де R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл, і R^7 є воднем, C_{1-4} алкілом або R^7 , за умови, що $CR^c=CR^c$ обмежена C_{2-6} алкенілом, зазначені сполуки подані формулою (I-f), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI) з реагентом Віттіга або Горнера-Еммонса формули (XII), де R^b репрезентує, наприклад, $(Phenyl)_3P^+-Cl^-$ або $(CH_3CH_2-O)_2P(-O)-$, що може розглядатись як придатний попередник фосфористого іліду, у присутності придатної солі, такої як, наприклад, калій трет-бутоксид, і придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



35
40

Сполуки формул (I-f-1) та (I-f-2), як зображено нижче, можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIX) або її придатної солі приєднання, де W_5 являє собою придатну групу, що відщеплюється, з акрилонітрилом або акриламідом у присутності придатного паладієвого каталізатора, придатної основи та придатного розчинника.



Придатними групами у вищезазначеній реакції, що відщеплюються, є, наприклад, гало, трифлат, тозилат, мезилат і таке подібне. Краще, коли W_5 являє собою гало, більш конкретно, йодо або бром.

60
65

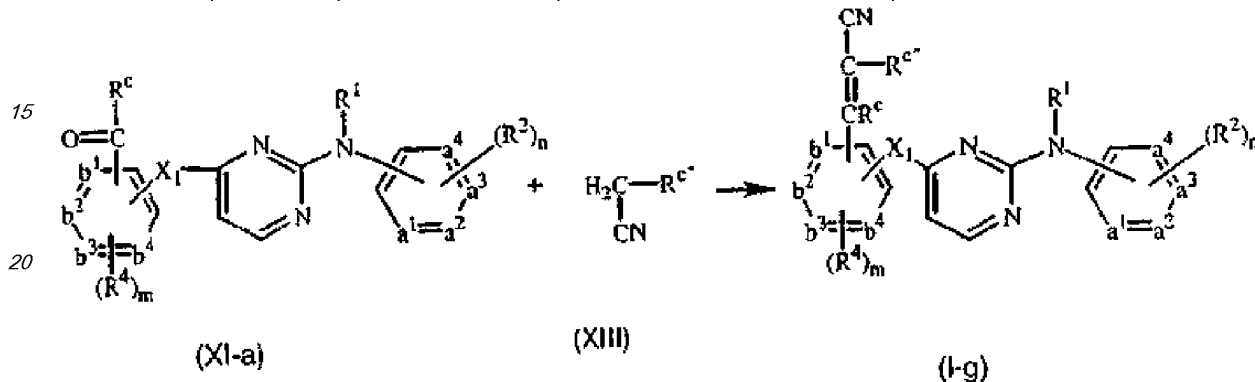
Паладієвим (Pd) каталізатором може бути гомогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, біс(дибензиліден ацетон)паладій, паладій тіометилфенілглутарамід металацикл і таке подібне, або гетерогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад, паладій на деревному вугіллі, паладій на металічних оксидах, паладій на цеолітах. Краще, коли паладієвий каталізатор є гетерогенним Pd каталізатором, ще краще, коли він є паладієвим каталізатором на деревному вугіллі (Pd/C). Pd/C - відновлювальний каталізатор, стабільний та відносно дешевий. Він може бути легко відокремлений (фільтрація) від реакційної суміші, що зменшує ризик внесення слідів Pd у кінцевий продукт. При використанні Pd/C зникає також потреба у лігандах, таких як, наприклад, фосфінові ліганди, котрі дорогі, токсичні і є забруднювачами синтезованих

продуктів.

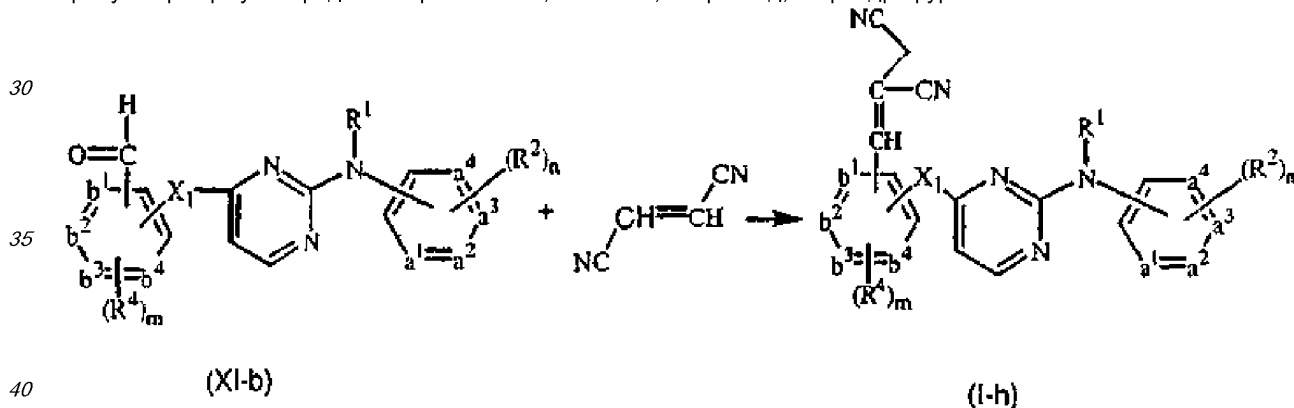
Придатними основами у вищенаведеній реакції є, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію, N,N-діетилетанамін, кислий вуглекислий натрій, гідроксид натрію і таке подібне.

5 Придатними розчинниками у вищенаведеній реакції є, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилацетамід, іонна рідина, наприклад, [bmim]PF₆, N,N-диметилформаїд, вода, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон і таке подібне.

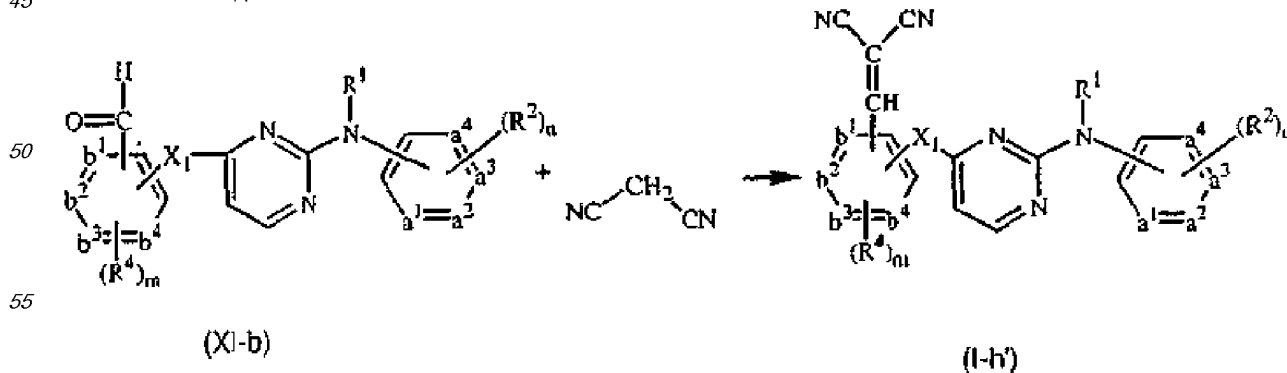
10 Сполуки формули (I), де R³ являє собою CR^c=CR^{c'}-CN, при такому R^c як визначено вище, і R^{c'}, що репрезентує NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкіл або R⁷, зазначені сполуки, що подані формулою (I-g), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIII) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт та алкоголят, наприклад, метанол та етилат натрію.



25 Сполуки формули (I), де R³ являє собою CH=C(CN)-CH₂-CN, зазначені сполуки подані формулою (I-h), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з 2-бутендінітрилом у присутності трибутилфосфіну та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

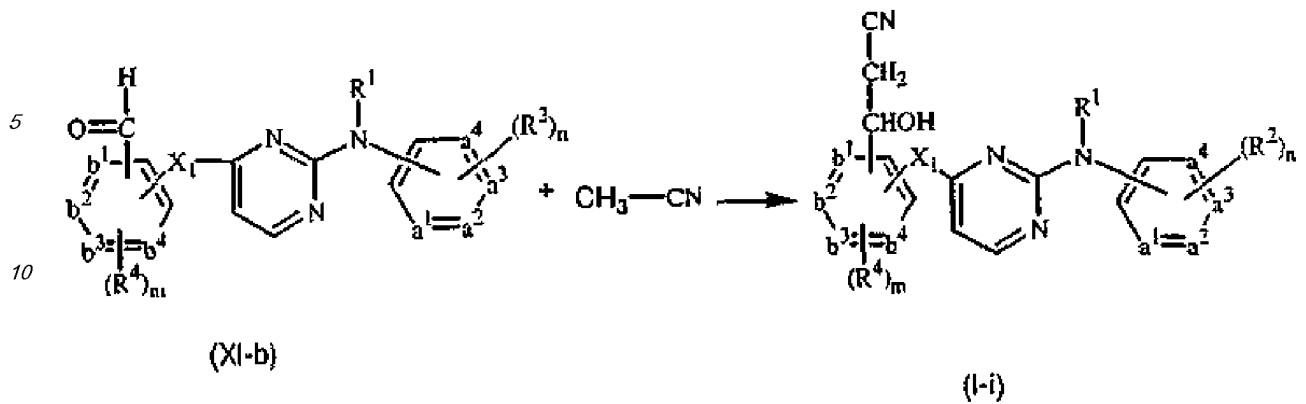


40 Сполуки формули (I), де R³ являє собою CH=C(CN)₂, зазначені сполуки подані формулою (I-h'), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з пропандінітрилом у присутності придатної основи, такої як, наприклад, піперидин, та придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і таке подібне.



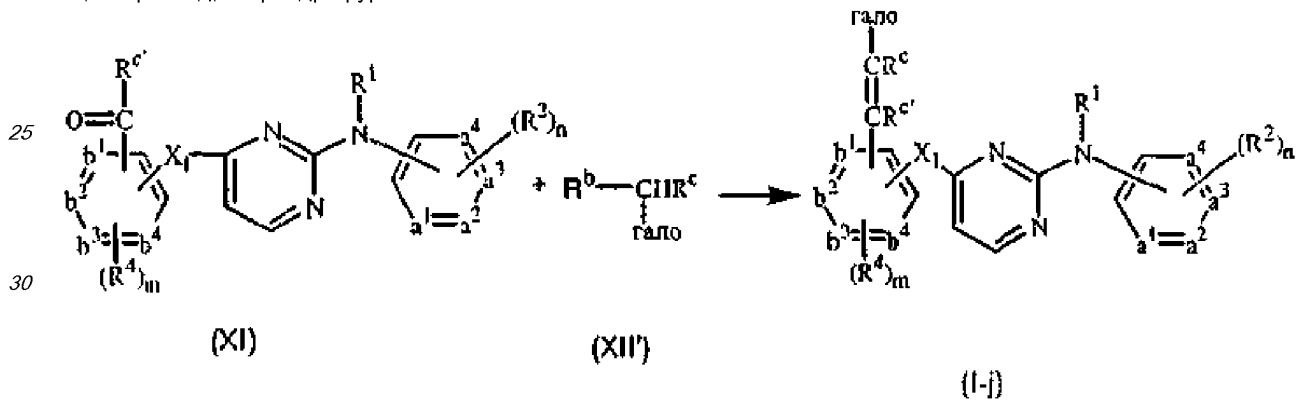
60 Сполуки формули (I), де R³ являє собою -CHOH-CH₂-CN, зазначені сполуки подані формулою (I-i), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з CH₃-CN у присутності придатного агента, що відщеплює протон, такого як бутиллітій, наприклад, N-(1-метилетил)-2-пропанамін, та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

65



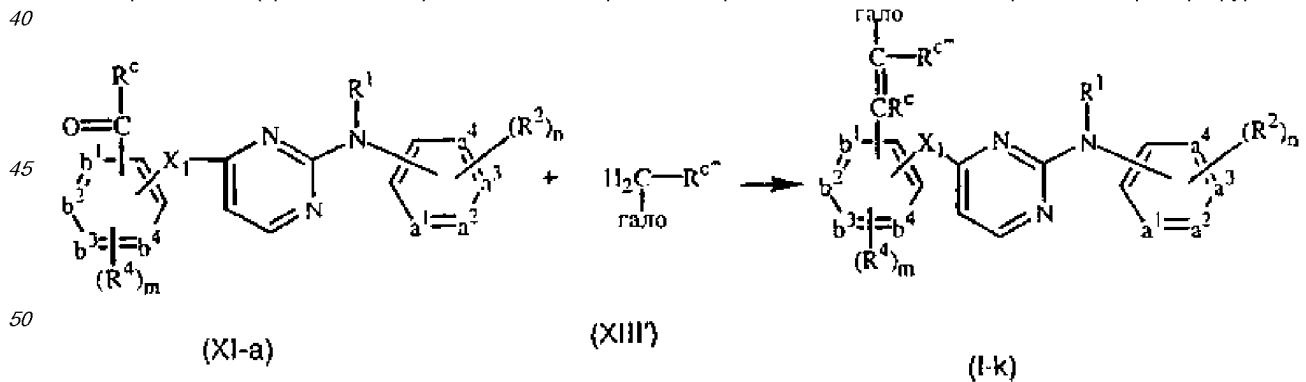
15
20

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $CR^c=CR^c$ -гало, де R^c являє собою водень або C_{1-4} алкіл, і R^c являє собою водень, C_{1-4} алкіл або R^7 , за умови, що $CR^c=CR^c$ обмежена C_{2-6} алкенілом, зазначені сполуки подані формулою (I-j), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI) з реагентом Віттіга або Горнера-Еммоса формули (XII'), де R^b - репрезентує, наприклад, $(Phenyl)_3P^+-Cl^-$ або $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$, що може розглядатись як придатний попередник фосфористого іліду, у присутності BuLi, та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



35
40

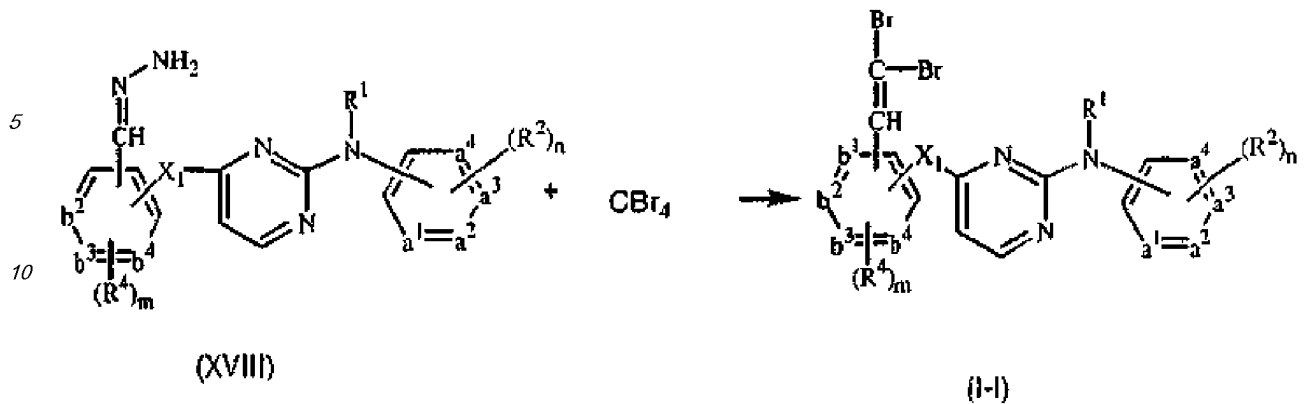
Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $CR^c=CR^{c''}$ -гало, де R^c є такою як зазначено вище і $R^{c''}$ являє собою CN, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або R^7 , зазначені сполуки подані формулою (I-k), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-a) з проміжною сполукою формули (XIII-a) у присутності реагента Горнера-Еммоса, такого як, наприклад, $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-Cl$, nBuLi, 1,1,1-триметил-N-(триметилсиліл)-силанамін, та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



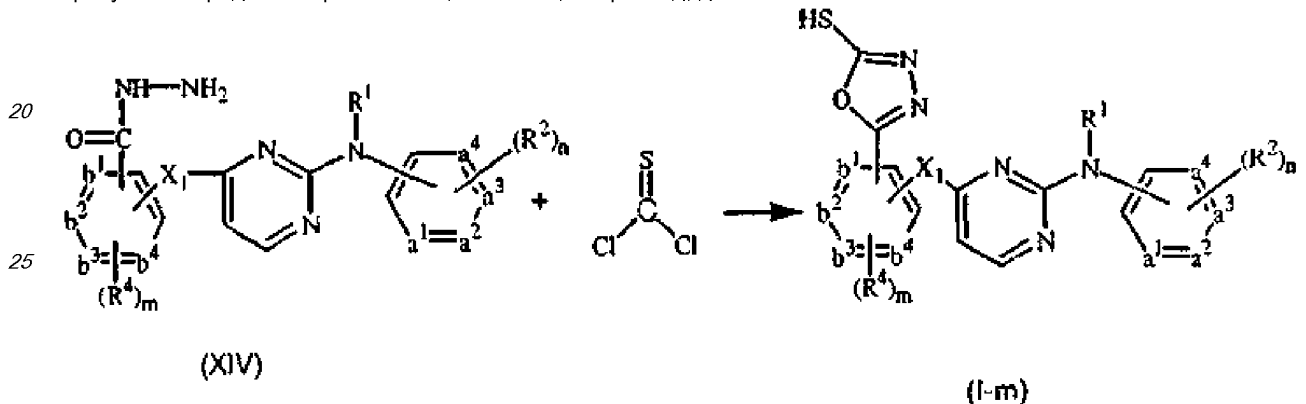
55
60

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $CH=C(Br)_2$, зазначені сполуки подані формулою (I-1), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XVIII) з CBr_4 , у присутності придатного каталізатора-солі, такої як, наприклад, $(CuCl)_2$, та у присутності придатної основи, такої як, наприклад, NH_3 , та придатного розчинника, такого як, наприклад, диметилсульфоксид.

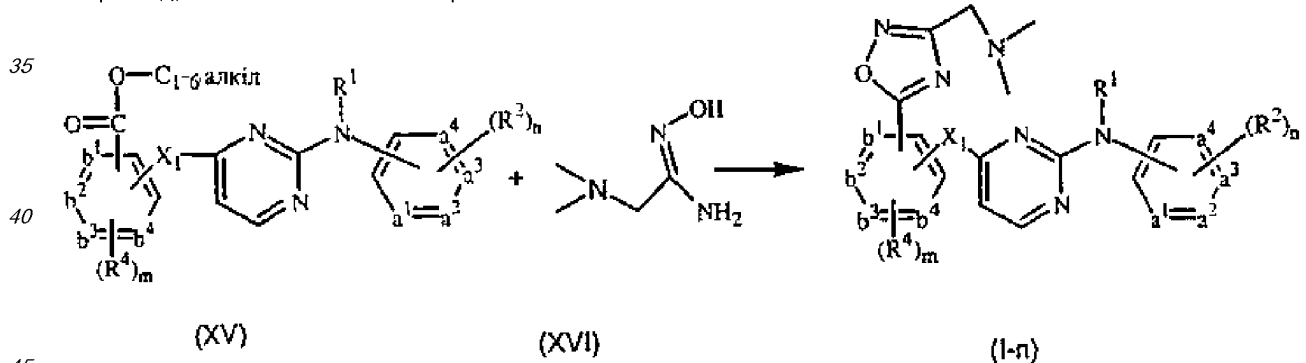
65



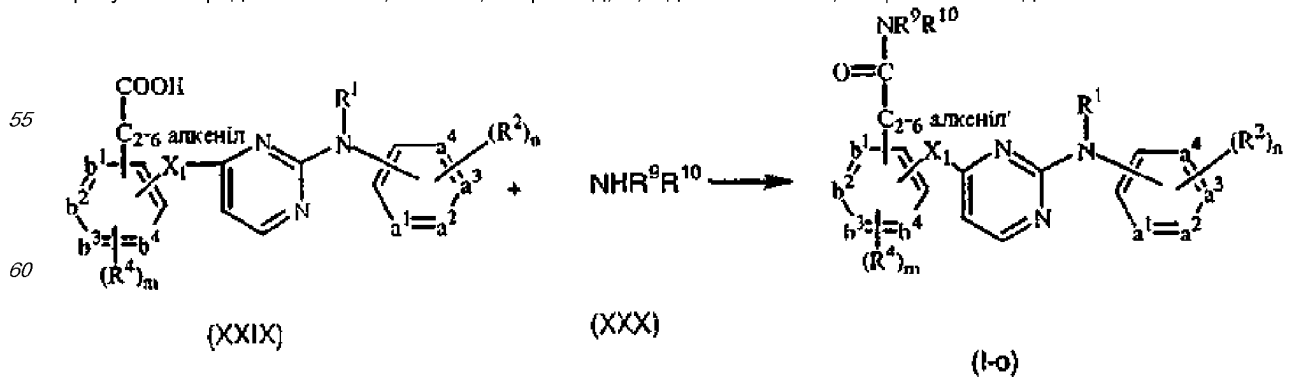
15 Сполуки формули (I-m) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XIV) з $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, діоксан.



30 Сполуки формули (I-n) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XV) з проміжною сполукою формули (XVI) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт або алкоголят, наприклад, етанол або метилат натрію.

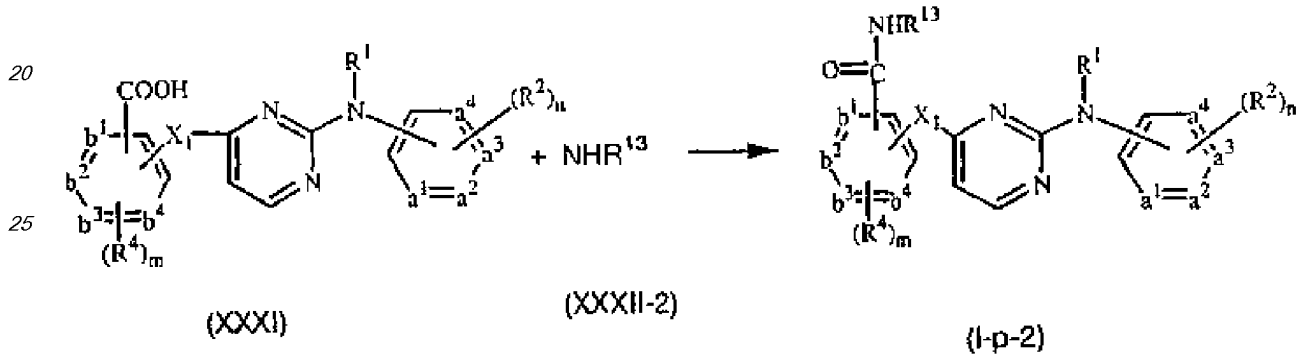
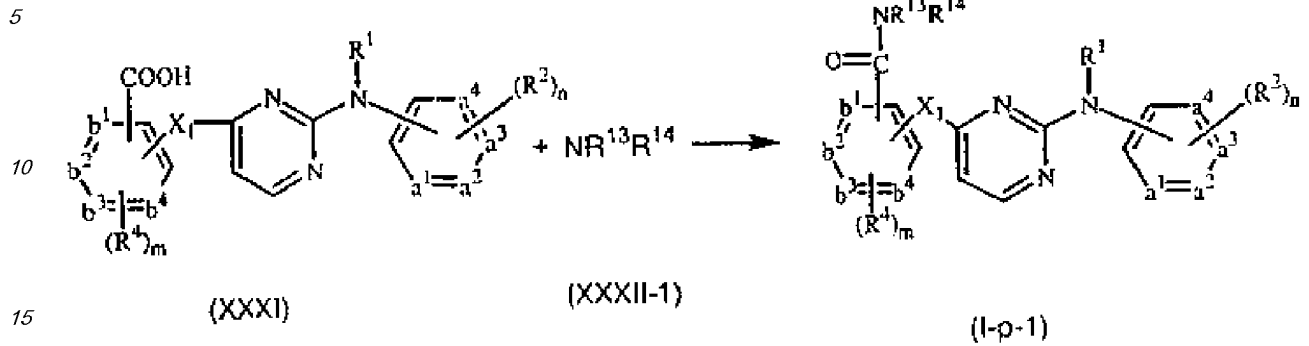


45 Сполуки формули (I), де R^3 являє собою C_{2-6} алкеніл, заміщений $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, та, при потребі, заміщений додатково ціано, зазначені сполуки подані формулою (I-o), де C_{2-6} алкеніл' репрезентує C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, ціано, можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXIX) з проміжною сполукою формули (XXX) у присутності гідроксibenзотриазолу та етилдиметиламінопропіл карбодііміду та придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид або тетрагідрофуран, та, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, N,N -діетилетанамін, NH_4OH і таке подібне.

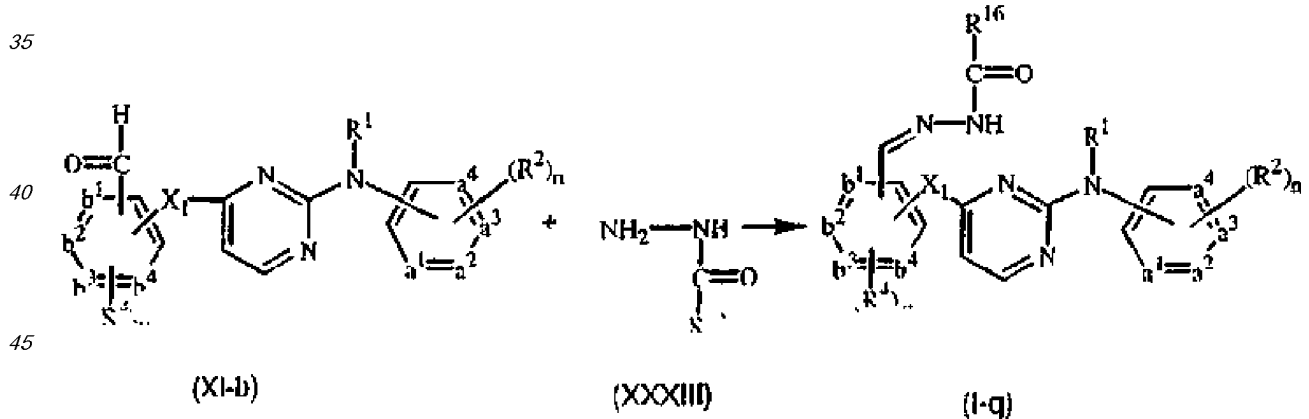


65 Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ або $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{13}$, зазначені сполуки подані формулами (I-p-1) та (I-p-2), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXI) з

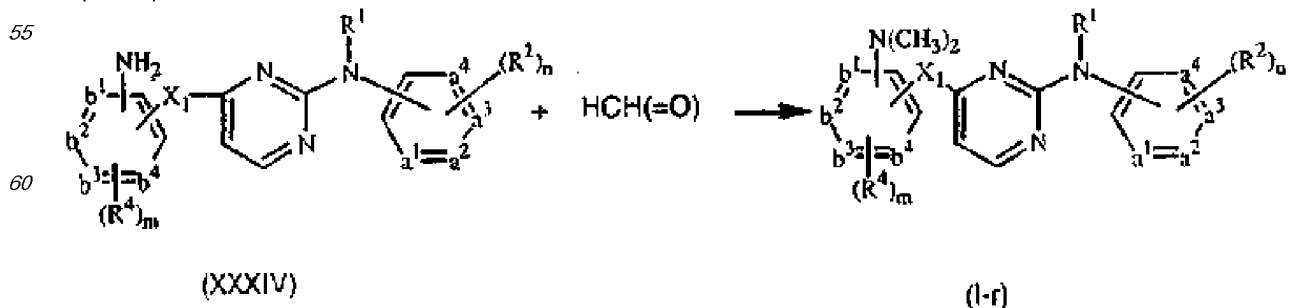
проміжною сполукою формули (XXXII-1) або (XXXII-2) у присутності гідроксibenзотріазолу та етилдиметиламінопропілкарбодіміду та придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид або тетрагідрофуран, та, при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, N,N-діетилетанамін.



30 Сполуки формули (I), де R являє собою $\text{CH=N-NH-C(=O)-R}^{16}$, зазначені сполуки подані формулою (I-q), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з проміжною сполукою формули (XXXIII) у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид та спирт, наприклад, метанол, етанол і таке подібне.

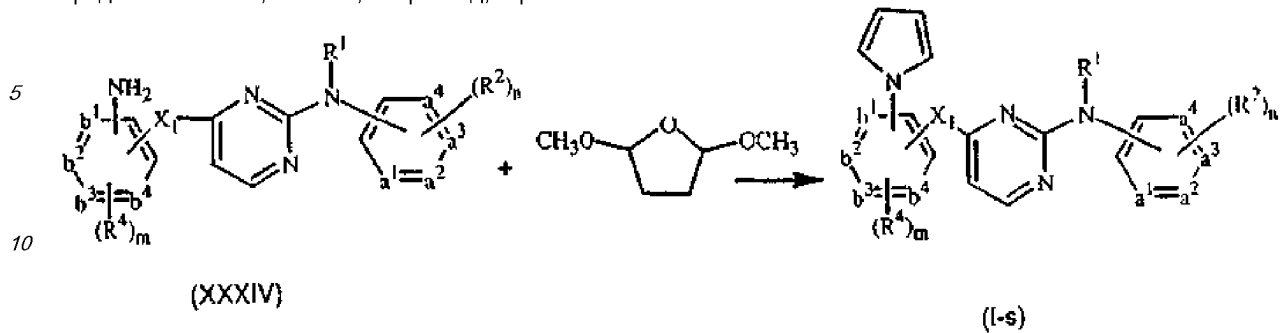


50 Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $\text{N(CH}_3)_2$, зазначені сполуки подані формулою (I-r), можуть бути одержані шляхом відновлювального метилювання проміжної сполуки формули (XXXIV) формальдегідом у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, придатної кислоти, тобто оцтової кислоти, і таке подібне, паладію на деревному вугіллі, нікелю Рені, та у присутності придатного відновлювального агента, такого як, наприклад, ціаноборогідриду натрію або H_2 , та придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



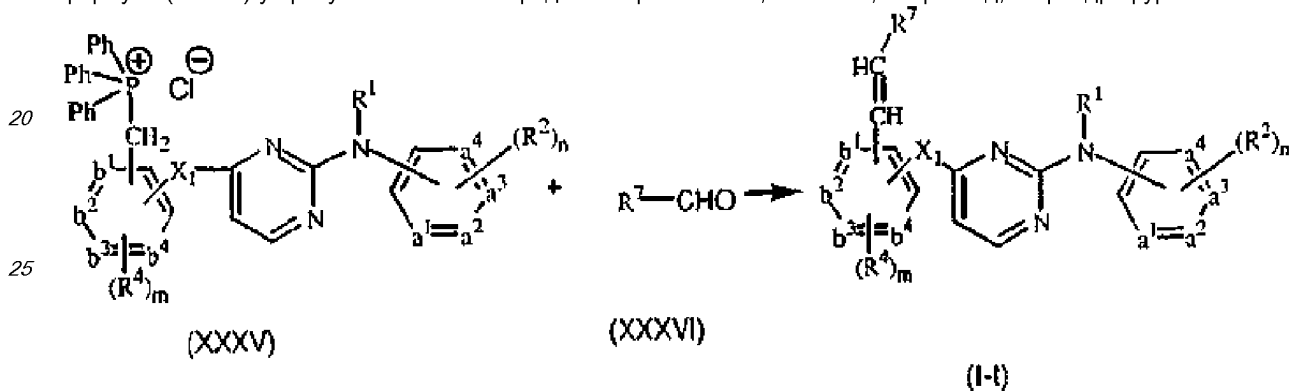
65 Сполуки формули (I), де R^3 являє собою пірол, зазначені сполуки подані формулою (I-s), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXIV) з 2,5-диметокситетрагідрофураном у присутності

придатної кислоти, такої як, наприклад, оцтова кислота.



15
20

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $CH=CH-R^7$, зазначені сполуки подані формулою (I-t), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXXV) (Ph означає феніл) з проміжною сполукою формули (XXXVI) у присутності $nBuLi$ та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



30

Сполуки формули (I) можуть також бути одержані шляхом перетворення сполук формули (I) одна в одну згідно з відомими у даній галузі реакціями перенесення груп.

35

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні N-оксидні форми з допомогою відомих у даній галузі способів для перетворення тривалентного азоту у його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення може, загалом, проводитись шляхом реакції вихідного матеріалу формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, пербензойна кислота або гало заміщена пербензойна кислота, наприклад, 3-хлорпербензойна кислота, пералканові кислоти, наприклад, пероцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутил гідропероксид. Придатними розчинниками слугують,

40

наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і таке подібне, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорометан, та суміші таких розчинників.

45

Наприклад, сполука формули (I), де R^3 включає ціано, може бути переведена у сполуку формули (I), де R^3 включає амінокарбоніл, шляхом реакції з $HCOOH$, у присутності придатної кислоти, такої як соляна кислота. Сполука формули (I), де R^3 включає ціано, може також бути далі перетворена у сполуку формули (I), де R^3 включає тетразоліл, шляхом реакції з азидом натрію у присутності хлориду амонію та N,N-диметилацетаміду.

50

Сполуки формули (I), де R^3 включає амінокарбоніл, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^3 включає ціано, у присутності придатного агента дегідратування. Дегідратація може бути проведена згідно з методологіями, що добре відомі фахівцям у даній галузі, такими як ті, що викладені у роботі ["Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p.1983-1985, на яку в даному тексті робиться посилання]. У зазначеній роботі поданий перелік різних реагентів, таких як, наприклад, $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $CISO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, поліфосфатний ефір, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-хлоро-1,3,2-діоксафосфолан, 2,2,2-трихлоро-2,2-дигідро-1,3,2-діоксафосфолан, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCl$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCL_2$, 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_4$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ і таке подібне. На усі реагенти, котрі перелічені у зазначеній публікації, у даному тексті робиться посилання.

55

Сполуки формули (I), де R^3 включає C_{2-6} алкеніл, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^3 включає C_{1-6} алкіл, шляхом відновлення у присутності придатного агента відновлення, такого як, наприклад, H_2 , у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на деревному вугіллі, та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

60

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою $CH(OH)-R^{16}$, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^3 репрезентує $C(=O)-R^{16}$, шляхом реакції з реагентом Джонса у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанон.

65

Сполука формули (I), де R^3 являє собою $C(=O)-CH_2-R^{16a}$, де R^{16a} являє собою ціано або амінокарбоніл, може бути перетворена у сполуку формули (I), де R^3 репрезентує $C(Cl)=CH-R$ шляхом реакції з $POCl_3$.

Сполуки формули (I), де R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл чи моноцикл, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, що заміщений формілом, може бути перетворений у сполуки формули (I), де R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, що заміщений $CH(=N-O-R^8)$, шляхом реакції з NH_2OR^8 у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію, та придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і таке подібне. Сполуки формули (I), де R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, що заміщений $CH(=N-O-R^8)$, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^3 являє собою моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічний, біциклічний чи трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, що заміщений CN , шляхом реакції з карбодіїмідом у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Сполуки формули (I), де R^4 являє собою нітро, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^4 являє собою аміно, у присутності придатного відновлювального агента, такого як, наприклад, H_2 , у присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, нікель Рені, та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

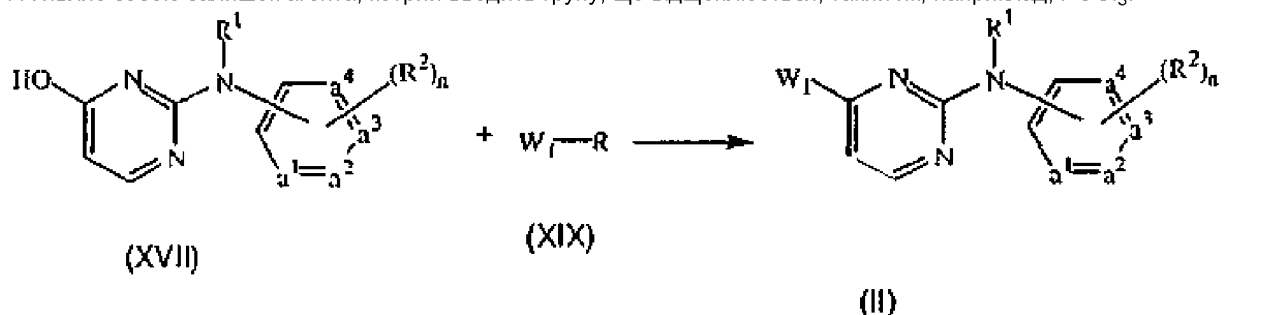
Сполуки формули (I), де R^1 являє собою водень, можуть бути перетворені у сполуку формули (I), де R^1 являє собою C_{1-6} алкіл, шляхом реакції з придатним алкілувальним агентом, таким як, наприклад, йодо- C_{1-6} алкіл, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Деякі зі сполук формули (I) та деякі з проміжних сполук даного винаходу можуть містити асиметричний вуглецевий атом. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути одержані з використанням відомих у даній галузі способів. Наприклад, діастереоізомери можуть бути відокремлені за допомогою фізичних методів, таких як селективна кристалізація, або хроматографічних методів, наприклад, протиточного розподілу, рідинної хроматографії і подібних. Енантіомери можуть бути одержані із рацемічних сумішей шляхом, по-перше, перетворення зазначених рацемічних сумішей з допомогою придатних агентів розщеплення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичного розділення зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук шляхом, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічними способами, наприклад, рідинною хроматографією і схожими способами; і нарешті, перетворенням зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також одержані із чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних матеріалів, за умови, що поточні реакції протікають у стереоспецифічний спосіб.

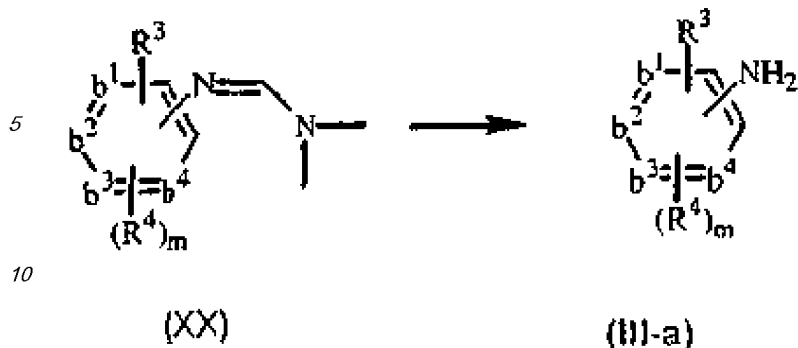
Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази.

Деякі проміжні сполуки та вихідні матеріали є відомими сполуками і можуть бути у продажу або можуть бути одержані згідно з відомими у даній галузі способами, або деякі сполуки формули (I) чи описані проміжні сполуки можуть бути одержані згідно з методиками, описаними у WO 99/50250 та WO 00/27825.

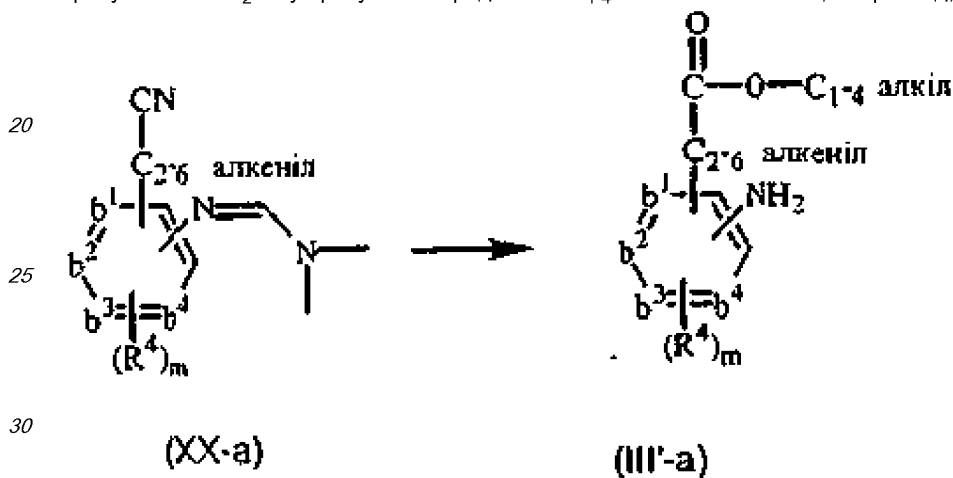
Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XVII) з агентом формули (XIX), котрий вводить групу, що відщеплюється, де W_1 являє собою групу, що відщеплюється, і R являє собою залишок агента, котрий вводить групу, що відщеплюється, такий як, наприклад, $POCl_3$.



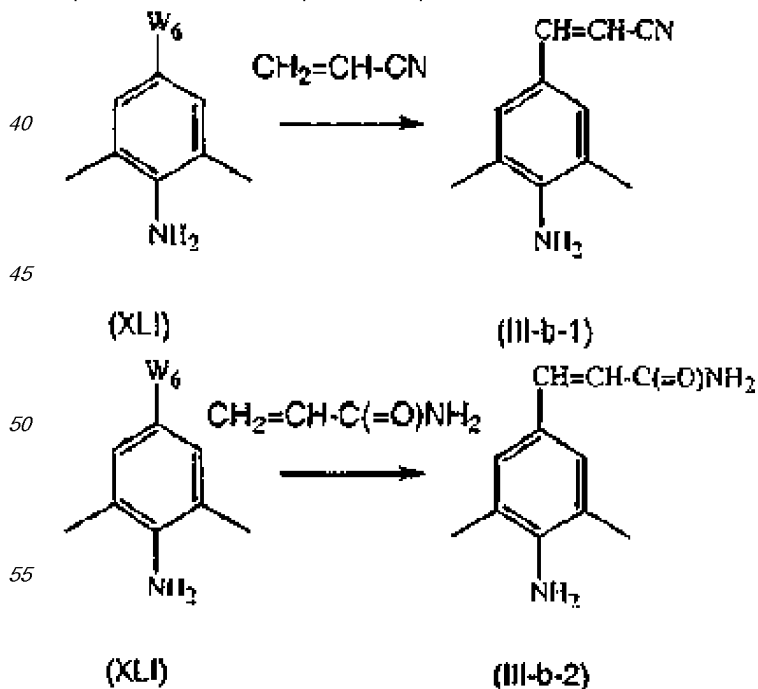
Проміжні сполуки формули (III), де X_1 являє собою NH , зазначені проміжні сполуки подані формулою (III-a), можуть бути одержані із проміжної сполуки формули (XX) у присутності $ZnCl_2$ та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.



15 Проміжні сполуки формули (III'-a), як зображено нижче, можуть бути одержані із проміжної сполуки формули (XX), де R³ являє собою C₂₋₆алкеніл, заміщений CN, зазначена проміжна сполука подана формулою (XX-a), у присутності ZnCl₂ та у присутності придатного C₁₋₄алкіл-OH. такого як, наприклад, етанол.



35 Проміжні сполуки формул (III-b-1) та (III-b-2), як зображено нижче, можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XLI) або її придатної кислоти солі приєднання, де W₆ являє собою придатну групу, що відщеплюється, з акрилонітрилом або акриламідом у присутності придатного паладієвого каталізатора, придатної основи та придатного розчинника.



60 Придатними групами, що відщеплюються, у вищенаведеній реакції є, наприклад, гало, трифлат, тозилат, мезилат і таке подібне. Краще, коли W₆ являє собою гало, ще краще, йодо або бромо.

65 Паладієвим (Pd) каталізатором може бути гомогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, біс(добензиліден ацетон)паладій, паладій тіометилфенілглутарамід металацикл і таке подібне, або гетерогенний Pd каталізатор, такий як, наприклад, паладій на деревному вугіллі, паладій на металічних оксидах, паладій на цеолітах. Краще, коли паладієвий каталізатор є гетерогенним Pd каталізатором, ще краще, коли він є паладієвим каталізатором на деревному вугіллі (Pd/C). Pd/C - відновлювальний

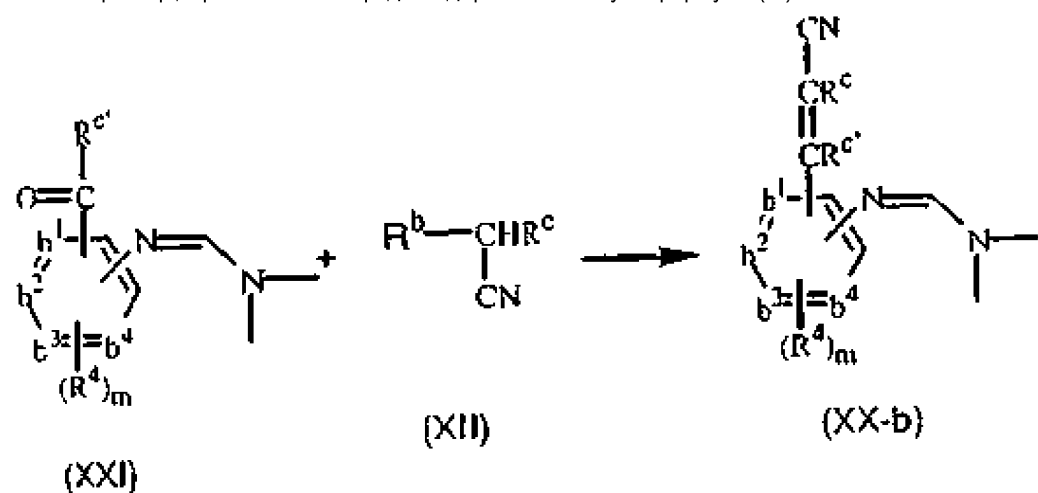
катализатор, стабільний та відносно дешевий. Він може бути легко відокремлений (фільтрація) від реакційної суміші, що зменшує ризик внесення слідів Pd у кінцевий продукт. При використанні Pd/C зникає також потреба у лігандах, таких як, наприклад, фосфінові ліганди, котрі дорогі, токсичні і є забруднювачами синтезованих продуктів.

Придатними основами у вищенаведеній реакції є, наприклад, ацетат натрію, ацетат калію, N,N-діетилетанамін, кислий вуглекислий натрій, гідроксид натрію і таке подібне.

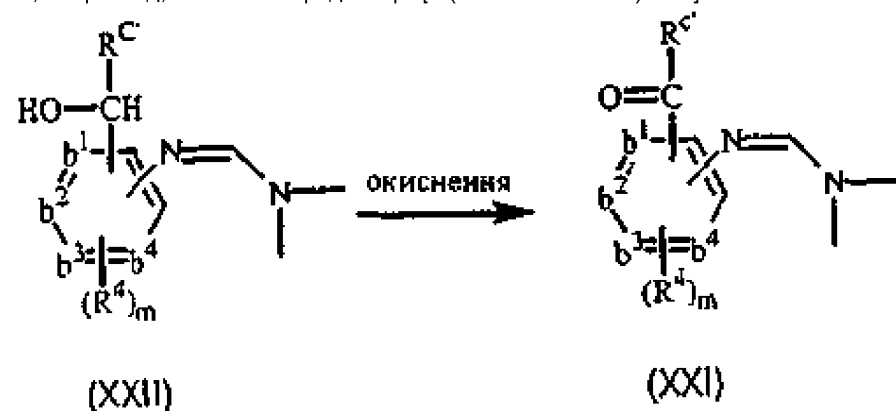
Придатними розчинниками у вищенаведеній реакції є, наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилацетамід, іонна рідина, наприклад, [bmim]PF₆, N,N-диметилформамід, вода, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон і таке подібне.

Проміжні сполуки формули (III-b-2) можуть бути перетворені у проміжну сполуку формули (III-b-1) у присутності придатного агента дегідратування. Дегідратація може бути проведена згідно з методологіями, що добре відомі фахівцям у даній галузі, такими як ті, що викладені у роботі ["Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" by Richard C Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, р.1983-1985, на яку в даному тексті робиться посилання. У зазначеній роботі поданий перелік різних реагентів, таких як, наприклад, SOCl₂, HOSO₂NH₂, ClSO₂NCO, MeO₂CNSO₂NET₃, PhSO₂Cl, TsCl, P₂O₅, (Ph₃PO₃SCF₃)O₃SCF₃, поліфосфатний ефір, (EtO)₂POP(OEt)₂, (EtO)₃PI₂, 2-хлоро-1,3,2-діоксафосфолан, 2,2,2-трихлоро-2,2-дигідро-1,3,2-діоксафосфолан, POCl₃, PPh₃, P(NCl₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl·AlCl₃, ClCOCOCI, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин, NaCl·AlCl₃, HN(SiMe₂)₄, N(SiMe₂)₄, LiAlH₄ і таке подібне. На усі реагенти, котрі перелічені у зазначеній публікації, у даному тексті робиться посилання.

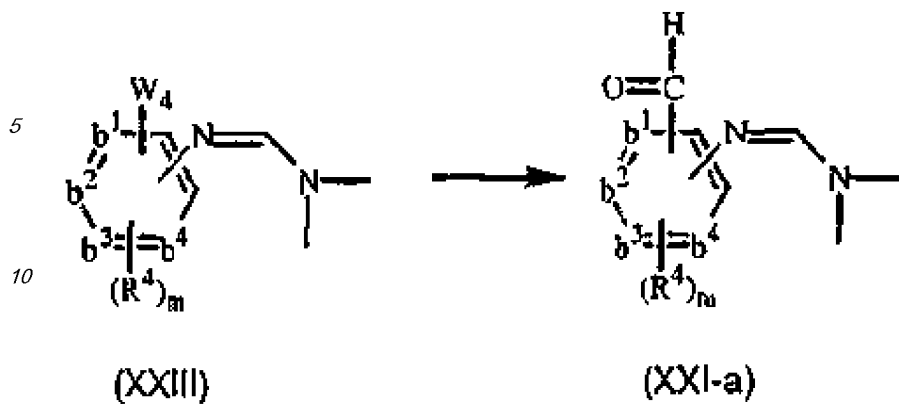
Проміжні сполуки формули (XX), де R³ являє собою CR^c=CR^c-CN, при таких R^c та R^{c'} як описано вище, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XX-b), можуть бути одержані із проміжної сполуки формули (XXI) шляхом реакції, що описана вище для одержання сполуки формули (I-f).



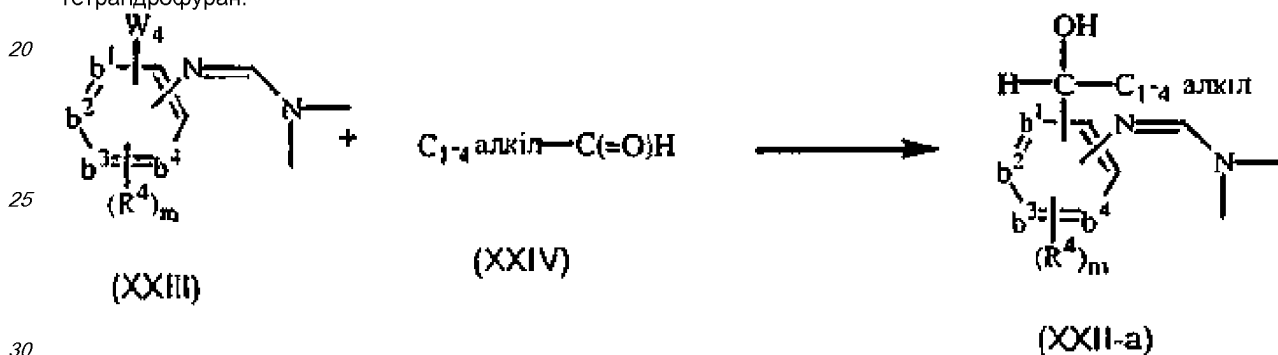
Проміжні сполуки формули (XXI) можуть бути одержані шляхом окиснення проміжної сполуки формули (XXII) у присутності придатного окисника, такого як, наприклад, KMnO₄, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид та тріс[2-(2-метоксиетокси)етил]амін.



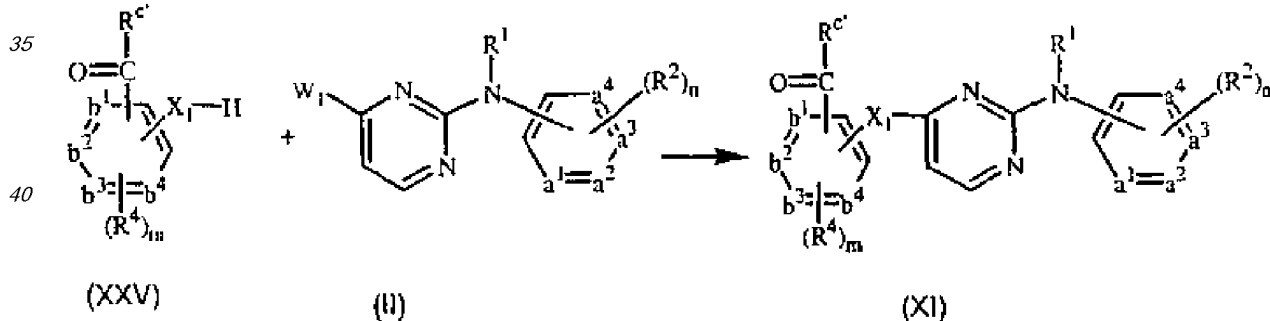
Проміжні сполуки формули (XXI), де R^c являє собою H, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXI-a), можуть також бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXIII), де W₄ являє собою придатну групу, що відщеплюється, таку як гало, наприклад, бром, з N,N-диметилформамідом у присутності nBuLi та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



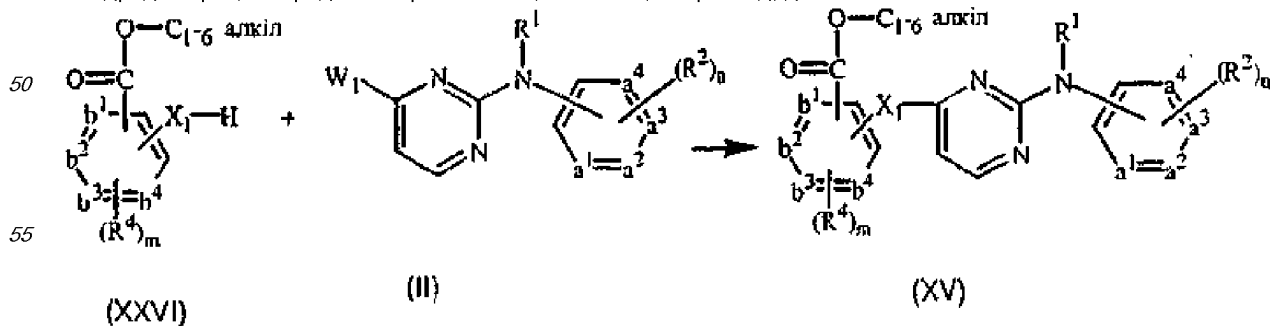
15 Проміжні сполуки формули (XXII), де R^c являє собою C₁₋₄алкіл, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXII-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXIII) з проміжною сполукою формули (XXIV) у присутності nBuLi та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



30 Проміжні сполуки формули (XI) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXV) з проміжною сполукою формули (II), при потребі, у присутності придатної основи, такої як, наприклад, 1-метил-піролідін-2-он, або придатної кислоти, такої як, наприклад, соляна кислота.

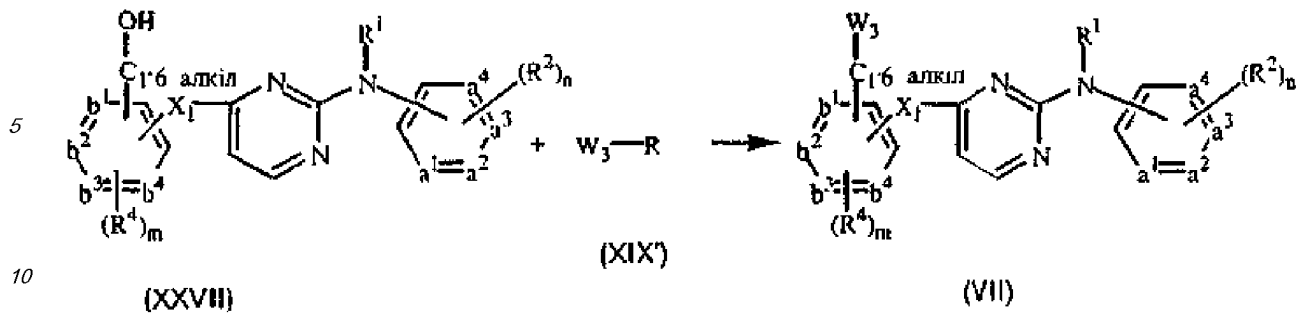


45 Проміжні сполуки формули (XV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVI) з проміжною сполукою формули (II) у присутності придатної основи, такої як, наприклад, 1-метил-піролідін-2-он та гідрід натрію, та придатного розчинника, такого як, наприклад, діоксан.

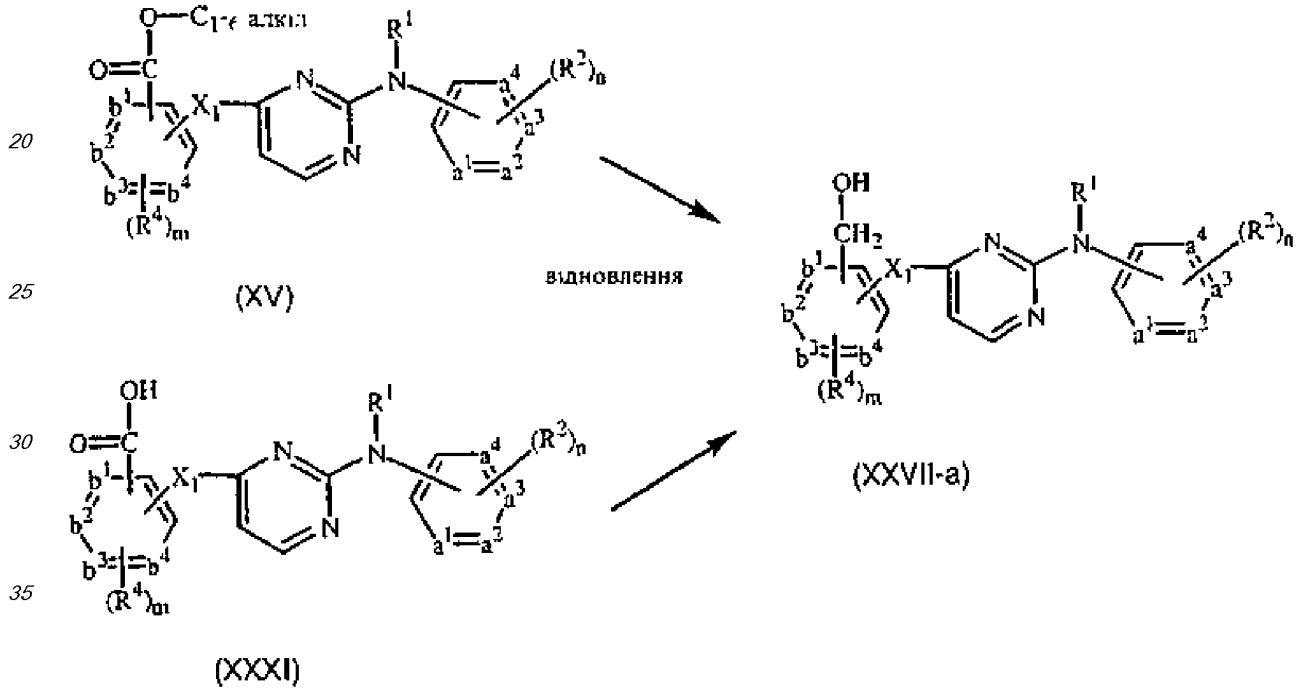


60 Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XXVII) з агентом формули (XIX'), котрий уводить групу, що відщеплюється, таким як, наприклад, SOCl₂, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

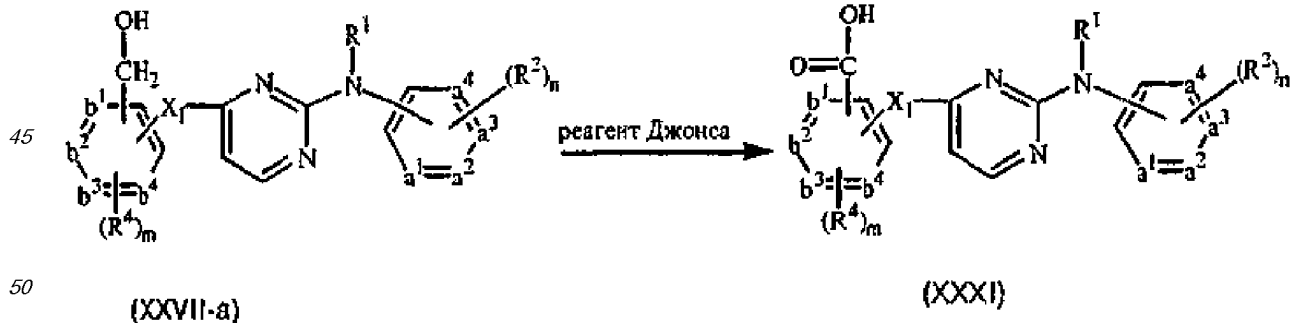
65



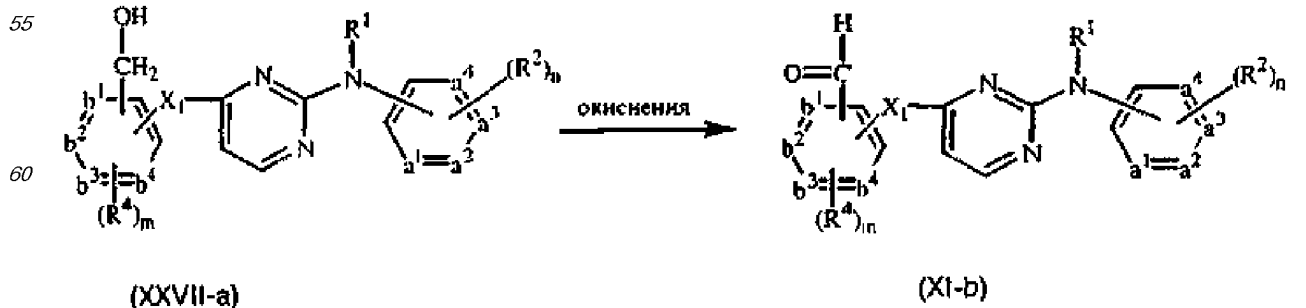
10 Проміжні сполуки формули (XXVII), де C_{1-6} алкіл являє собою CH_2 , зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXVII-a), можуть бути одержані шляхом відновлення проміжної сполуки формули (XV) або формули (XXXI) придатним відновлювальним агентом, таким як, наприклад, $LiAlH_4$, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



25 Проміжні сполуки формули (XXVII-a) можуть бути перетворені у проміжну сполуку формули (XXXI) шляхом реакції з реагентом Джонса у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетон.

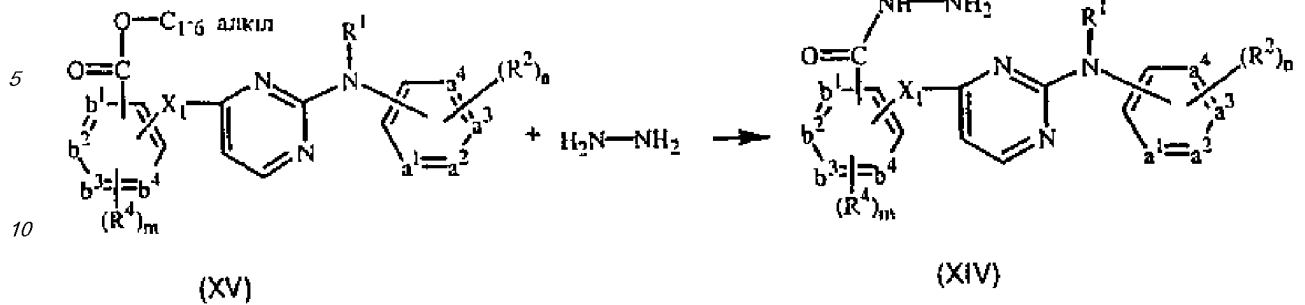


40 Проміжні сполуки формули (XI-b) можуть бути одержані шляхом окиснення проміжної сполуки формули (XXVII-a) у присутності придатного окисника, такого як, наприклад, MnO_2 , у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, N,N-диметилформамід.

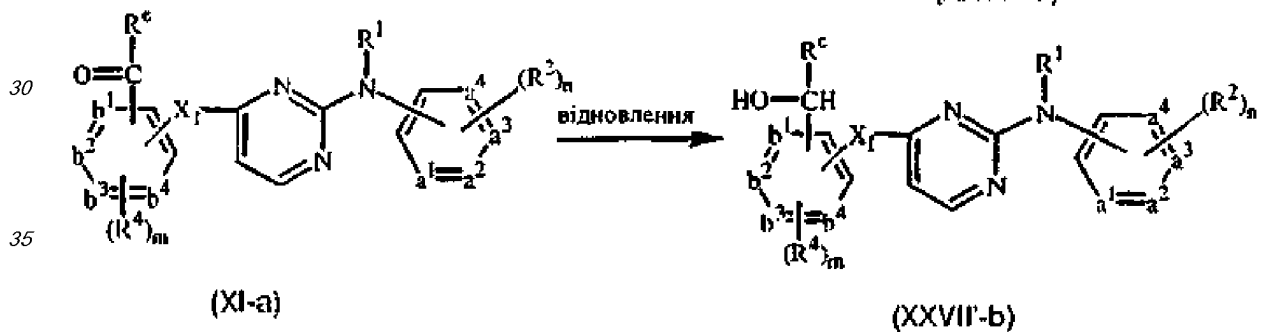
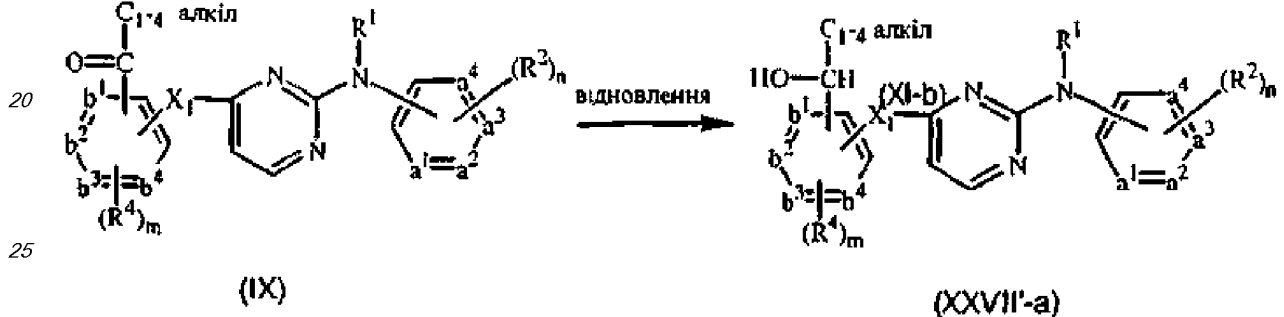


55 Проміжні сполуки формули (XIV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XV) з

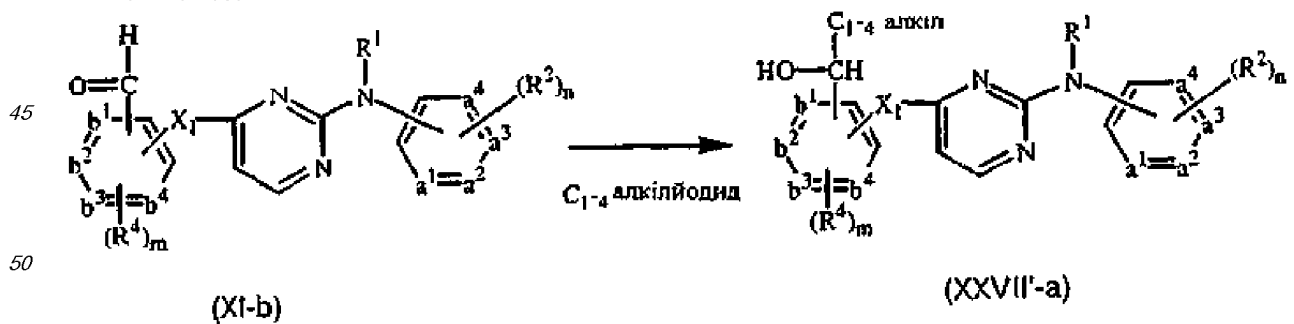
H₂N-NH₂ у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і таке подібне.



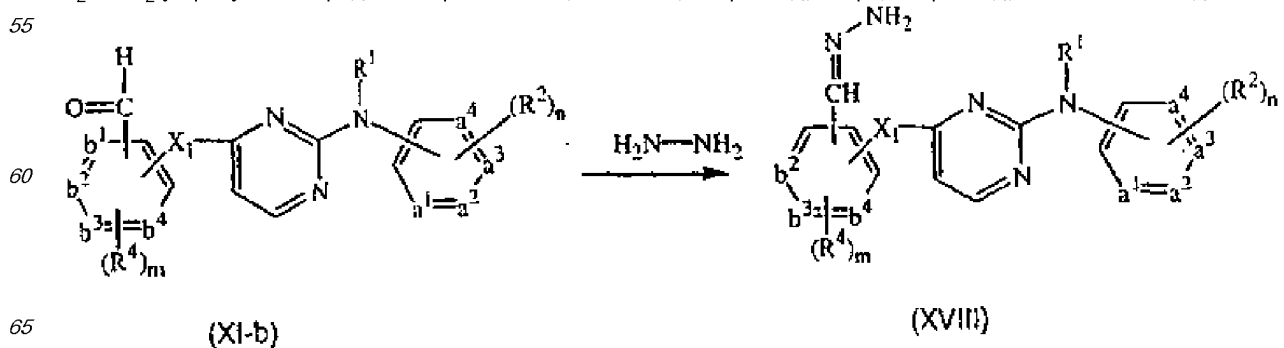
Проміжні сполуки формул (IX) та (XI-a) можуть бути відновлені до проміжних сполук формул (XXVII'-a) та (XXVII'-b) у присутності придатного відновлювального агента, такого як, наприклад, NaBH₄, LiAlH₄ або BuLi, та придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран або спирт, наприклад, метанол, етанол і таке подібне.



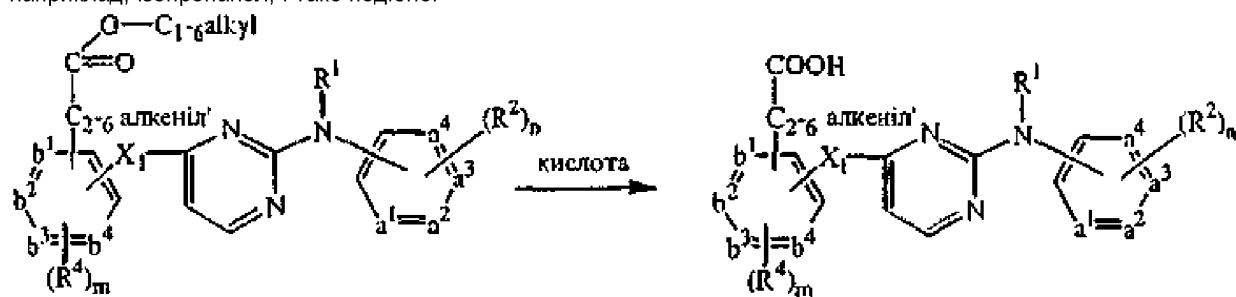
Проміжна сполука формули (XI-b) може бути перетворена у проміжну сполуку формули (XXVII'-a) шляхом реакції з C₁₋₄алкіл-йодидом у присутності Mg та придатного розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір та тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (XVIII) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з H₂N-NH₂ у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол і таке подібне.

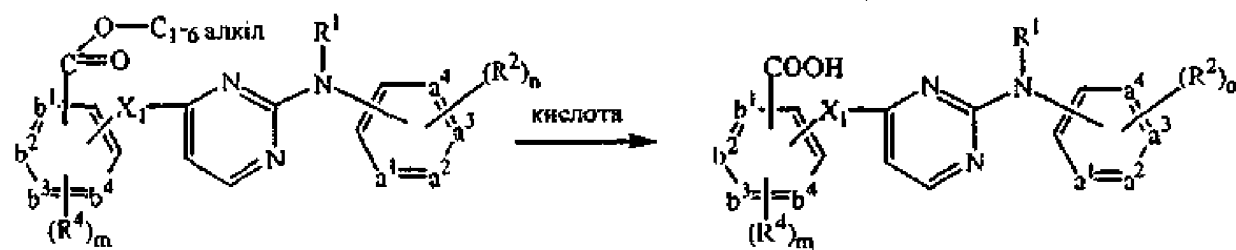


Проміжні сполуки формул (XXIX) або (XXXI) можуть бути одержані шляхом гідролізу проміжної сполуки формули (XXXVII), де C₂₋₆алкеніл' репрезентує C₂₋₆алкеніл, заміщений, при потребі, ціано, або проміжної сполуки формули (XV) у присутності придатного водного кислотного розчину, такого як, наприклад, 2N розчину соляної кислоти, і таке подібне, та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, ізопропанол, і таке подібне.



(XXXVII)

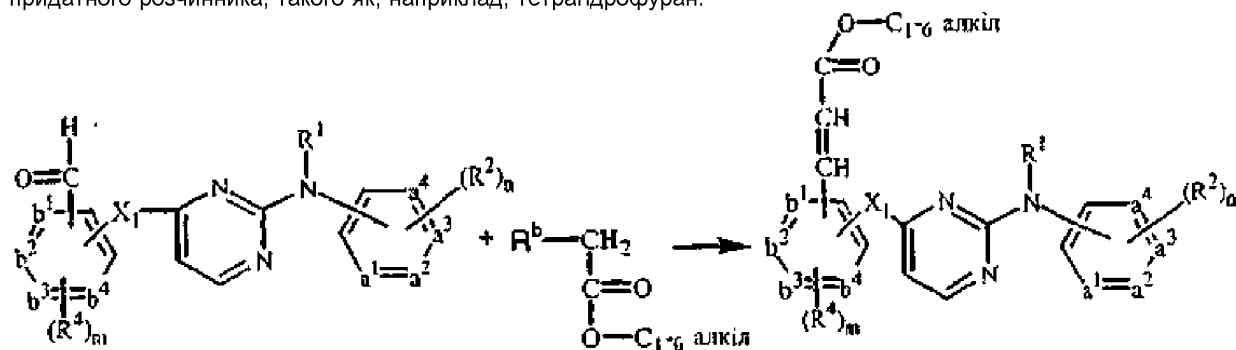
(XXIX)



(XV)

(XXXI)

Проміжні сполуки формули (XXXVII), де C₂₋₆алкеніл являє собою CH=CH, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXXVII-a), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з реагентом Віттіга або Горнера-Еммонса формули (XII''), де R^b являє собою, наприклад, (Phenyl)₃P⁺-Cl⁻ або (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, що може розглядатись як придатний попередник фосфористого ілуду, у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

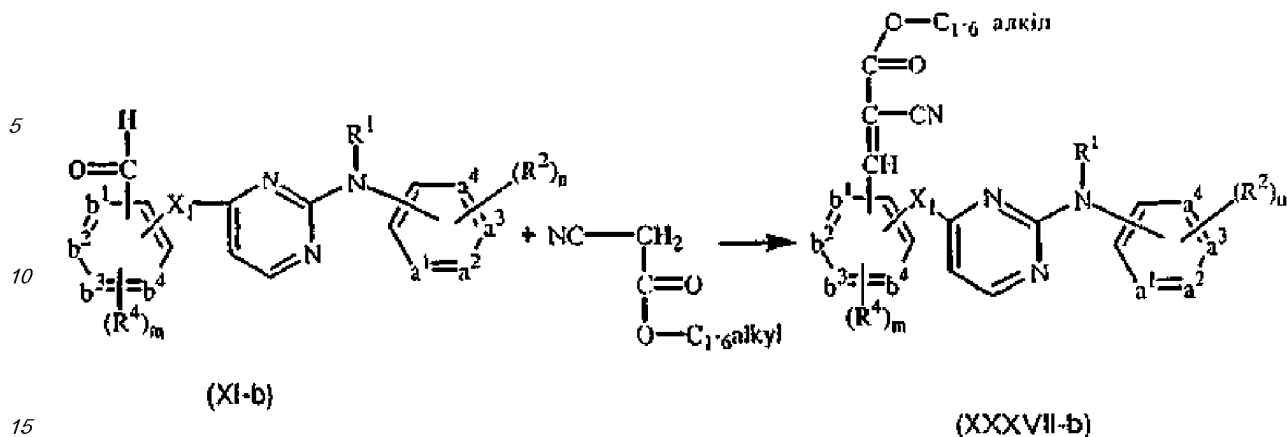


(XI-b)

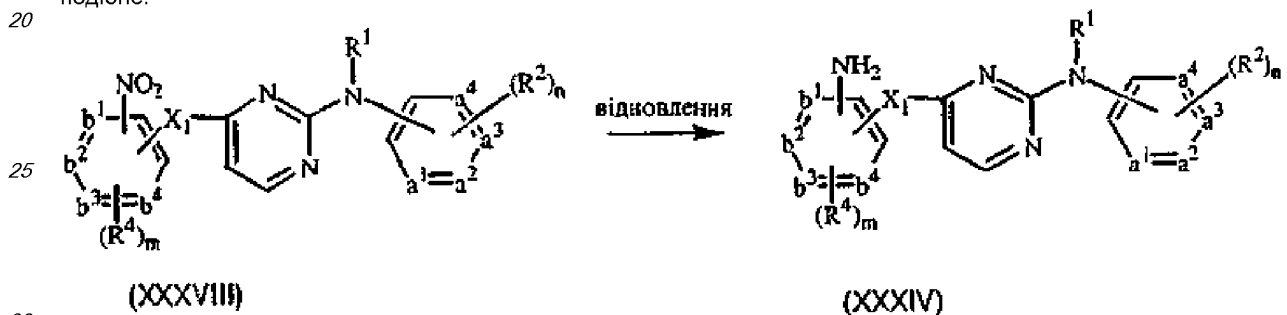
(XII'')

(XXXVII-a)

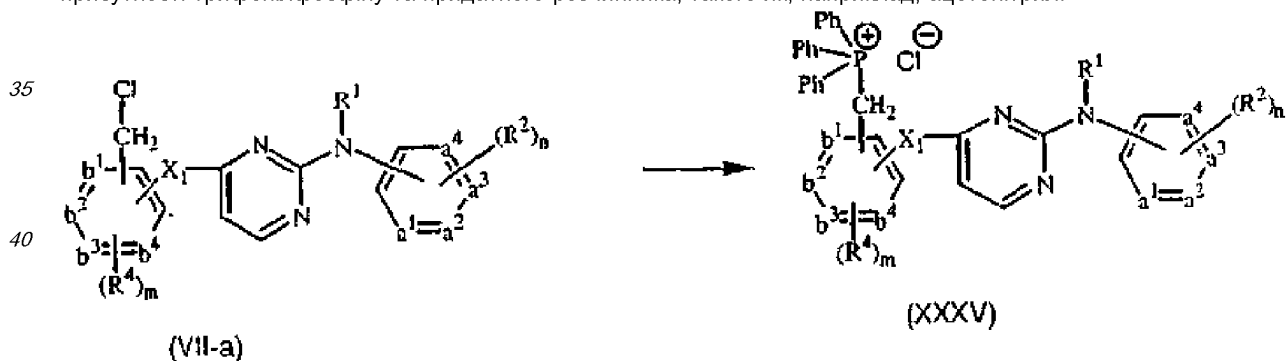
Проміжні сполуки формули (XXXVII), де C₂₋₆алкеніл' являє собою -CH=C(CN)-, зазначені проміжні сполуки подані формулою (XXXVII-b), можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з NC-CH₂-C(=O)O-C₁₋₆алкілом у присутності придатної основи, такої як, наприклад, піперидин, та придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол.



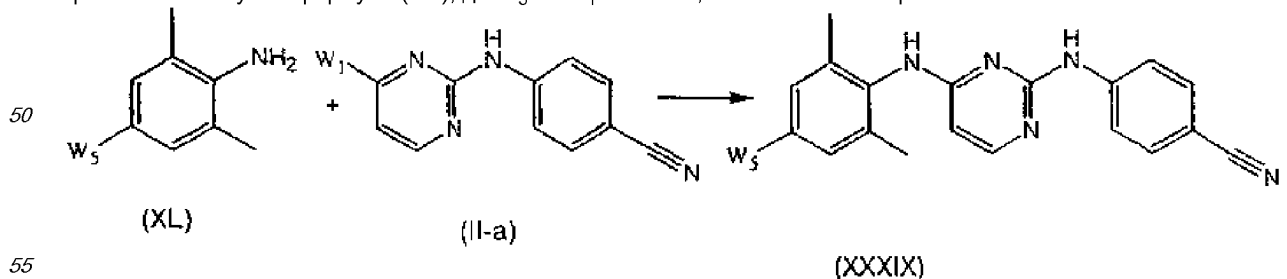
Проміжні сполуки формули (XXXIV) можуть бути одержані шляхом відновлення проміжної сполуки формули (XXXVIII) у присутності H_2 та придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на деревному вугіллі або нікель Рені, та у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, і таке подібне.



Проміжні сполуки формули (XXXV) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (VII-a) у присутності трифенілфосфіну та придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



Проміжні сполуки формули (XXXIX) можуть бути одержані шляхом реакції проміжної сполуки формули (XL) з проміжною сполукою формули (II-a), де W_5 та W_1 є такими, як визначено вище.



Сполуки формули (I), що одержують за допомогою розглянутих вище процесів, можуть бути синтезовані як суміш стереоізомерних форм, зокрема у формі рацемічних сумішей енантіомерів, котрі можуть бути відокремлені один від одного за допомогою відомих у даній галузі способів розщеплення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні сольові форми шляхом реакції з придатною хіральною кислотою. Потім зазначені діастереомерні сольові форми розділяють, наприклад, селективною або дробною кристалізацією, і енантіомери вилучають звідти лугом. Альтернативний спосіб розділення зазначених енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також отримані із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що дана реакція протікає у стереоспецифічний спосіб. Краще, коли потрібний специфічний стереоізомер синтезується за допомогою

стереоспецифічних способів приготування. У цих способах переважно використовуються енантімерно чисті вихідні матеріали.

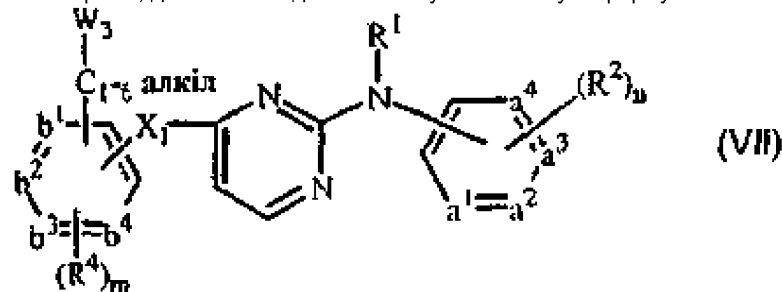
Фахівцями у даній галузі зрозуміло, що в описаних вище процесах може виникнути потреба у блокуванні деяких функціональних груп проміжних сполук захисними групами.

Функціональні групи, які бажано захистити, включають гідрокси, аміно та карбонові кислоти. Придатні захисні групи для гідрокси включають триалкілсилільні групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл), бензил та тетрагідропіраніл. Придатні захисні групи для аміно включають трет-бутилоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для карбонової кислоти включають C₁₋₆аліл або бензилові ефіри. Протектування та депротектування функціональних груп може проводитись до або після реакційної стадії.

Застосування захисних груп описано у повній мірі у роботах ["Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), та "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T.W. Green & P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1991)].

Даний винахід також стосується нових сполук формул (VII), (XXVII), (XXIX) та (XXXVII), котрі можуть бути використані як проміжні сполуки у синтезі сполук формули (I) і можуть виявляти також активність щодо інгібування реплікації ВІЛ.

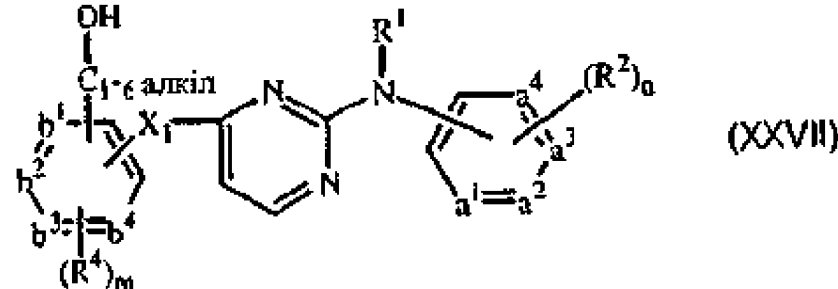
Зокрема, даний винахід також стосується сполуки формули



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми, де

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- та -b¹=b²-b³=b⁴- є такими, як визначено вище для сполук формули (I), і W₃ репрезентує придатну групу, що відщеплюється, таку як, наприклад, гало, наприклад, хлоро, і таке подібне.

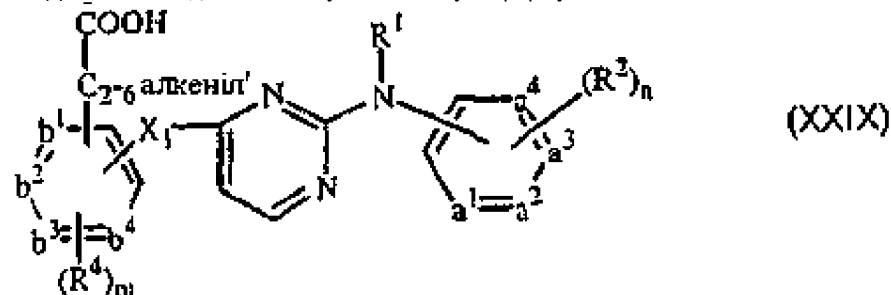
Даний винахід також стосується сполуки формули



її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми, де

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- та -b¹=b²-b³=b⁴- є такими, як визначено вище для сполук формули (I).

Даний винахід також стосується сполуки формули

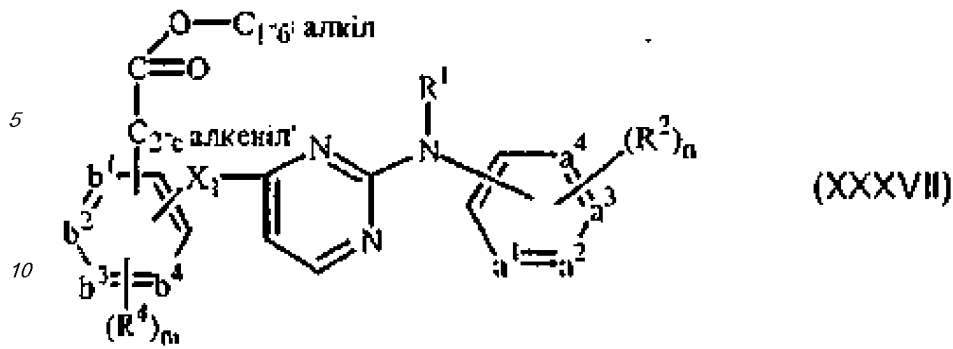


її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми, де

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- та -b¹=b²-b³=b⁴- є такими, як визначено вище для сполук формули (I), і C₂₋₆алкеніл' являє собою C₂₋₆алкеніл, що заміщений, при потребі, ціано.

Даний винахід також стосується сполуки формули

65

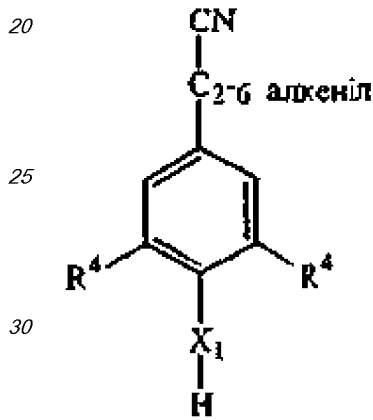


15 її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми, де

15 R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено вище для сполук формули (I), і C_{1-6} -алкеніл' являє собою C_{1-6} -алкеніл, що заміщений, при потребі, ціано.

Сполуки формули (III-b), як зображено нижче, приймають участь у синтезі сполук формули (I).

Тому, даний винахід також стосується сполуки формули (III-b)



35 (III-b)

її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну та стереохімічно ізомерної форми, де

40 R^4 та X_1 є такими, як визначено вище для сполук формули (I).

Сполуками формули (III-b), яким віддається перевага, є сполуки, де X_1 являє собою NH. Сполуками формули (III-b), яким віддається більша перевага, є сполуки, де X_1 являє собою NH, і C_{2-6} -алкеніл являє собою $CH=CH$. Сполуками формули (III-b), яким віддається найбільша перевага, є сполуки формули (III-b-1) як описано вище.

45 Сполуки формул (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) та (XXXVII) виявляють антиретровірусні властивості (інгібувачі властивості щодо зворотної транскриптази), зокрема, проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що є етіологічним агентом синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) у людини. ВІЛ вірус переважно інфікує Т-4 клітини людини та руйнує їх або змінює їх нормальну функцію, зокрема, координацію імунної системи. В результаті, інфікований пацієнт має постійне зниження кількості Т-4 клітин, поведінка яких стає все більше аномальною. Отже, імунологічна захисна система нездатна протистояти інфекціям та неоплазмам, і ВІЛ-інфікований суб'єкт звичайно вмирає через умовно-патогенні інфекції, такі як пневмонія, або через рак. 50 Інші стани, що зв'язані з ВІЛ-інфекцією, включають тромбоцитопенію, саркому Капоші та захворювання центральної нервової системи, котрі характеризуються прогресуючою демієлінізацією, що призводить до деменції та появи таких симптомів як прогресуюча дизартрія, атаксія та дезорієнтування. Крім того, ВІЛ-інфекція також асоціюється з периферичною невротатією, прогресуючою генералізованою лімфаденопатією (PGL) та СНІД-асоційованим комплексом (ARC).

55 Сполуки даного винаходу також виявляють активність проти ВІЛ штамів, резистентних щодо лікарських або мультилікарських засобів, зокрема, ВІЛ-1 штамів, резистентних щодо лікарських (мультилікарських) засобів, більш конкретно, сполуки даного винаходу виявляють активність проти ВІЛ штамів, особливо, ВІЛ-1 штамів, котрі набули резистентності до одного або більше відомих у даній галузі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Відомі у даній галузі нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази є тими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, що відрізняються від сполук даного винаходу та, зокрема, комерційних нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Сполуки даного винаходу мають також низьку зв'язувальну спорідненість до α -1 кислотного глікопротеїду людини або зовсім не мають такої спорідненості; α -1 кислотний глікопротеїд людини не впливає або впливає вельми слабо на анти-ВІЛ активність сполук даного винаходу.

60 Завдяки своїм антиретровірусним властивостям, зокрема, своїми анти-ВІЛ властивостям, особливо, анти-ВІЛ-1 активності, сполуки формули (I), їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі приєднання, четвертинні

аміни та стереохімічно ізомерні форми корисні у лікуванні людей, інфікованих ВІЛ, та для профілактики даних інфекцій. Загалом, сполуки даного винаходу можуть бути корисними у лікуванні теплокровних тварин, інфікованих вірусами, існування яких пов'язане або залежить від зазначеної ензимної зворотної транскриптази.

Стани, котрим можна запобігти або котрі можнавилікувати з допомогою сполук даного винаходу, особливо стани, що асоціюються з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, включають СНІД, СНІД-асоційований комплекс (ARC), прогресуючу генералізовану лімфаденопатію (PGL), як і захворювання центральної нервової системи, зумовлені ретровірусами, такі як, наприклад, пов'язана з ВІЛ деменція та розсіяний склероз.

Отже, сполуки даного винаходу або будь-яка їх підгрупа можуть використовуватись як ліки проти вищезазначених станів. Зазначене використання як ліків або способу лікування включає призначення ВІЛ-інфікованим суб'єктам ліків у кількості, що ефективна для боротьби зі станами, пов'язаними з ВІЛ та іншими патогенними ретровірусами, особливо, ВІЛ-1. Зокрема, сполуки формули (I) можуть використовуватись у виробництві ліків для лікування або запобігання ВІЛ інфекціям.

Маючи на думці застосування сполук формули (I), запроваджується спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, що потерпають від вірусних інфекцій, особливо ВІЛ інфекцій, або спосіб запобігання зазначеним вірусним інфекціям у теплокровних тварин, включаючи людей. Зазначений спосіб включає введення, краще перорально, ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидної форми, фармацевтично прийнятної солі приєднання, четвертинного аміну або можливої стереоізомерної форми теплокровним тваринам, включаючи людину.

Даний винахід також запроваджує композиції для лікування вірусних інфекцій, що включають терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Сполуки даного винаходу або будь-яка їх підгрупа можуть бути складені у різні фармацевтичні форми з метою їх призначення пацієнтам. Як придатні композиції можна назвати всі композиції, що звичайно використовуються для систематичного введення ліків. Для одержання фармацевтичних композицій даного винаходу ефективна кількість конкретної сполуки, при потребі, у формі солі приєднання, як активний інгредієнт комбінується у тонкій суміші з фармацевтично прийнятним носієм, котрий може приймати широкий різновид форм у залежності від форми препарату, потрібного для введення. Зазначені фармацевтичні композиції бажано мати в унітарній лікарській формі, що придатна, зокрема, для перорального, ректального, черезшкірного введення або введення шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при приготуванні композицій для перорального введення може застосовуватись будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти, і таке подібне, у випадку рідких препаратів перорального призначення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, мастила, зв'язувальні речовини, дезінтегратори, і таке подібне, у випадку порошоків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки легкості уживання, таблетки та капсули являють собою найбільш зручні оральні одиничні лікарські форми, в яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій даний носій звичайно включає стерильну воду, принаймні у більшій своїй частині, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Розчини для ін'єкцій можуть готуватись, наприклад, таким чином, що носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину та розчину глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть готуватись таким чином, що містять відповідні рідкі носії, агенти для суспендування і таке подібне. Включені також препарати твердих форм, котрі, як мається на думці, переводяться у препарати рідкої форми безпосередньо перед уживанням. У композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій включає, при потребі, агент, що поліпшує проникнення, та/або придатний змочувальний агент, при потребі, у поєднанні з придатними добавками будь-якої природи у незначних пропорціях, котрі не дають значного шкідливого впливу на шкіру. Зазначені добавки можуть полегшити нанесення на шкіру та/або можуть бути корисними для приготування потрібних композицій. Ці композиції можуть застосовуватись у різні способи, наприклад, як черезшкірні петчі, мушки або як мазь. Сполуки даного винаходу можуть також вводитись шляхом інгаляції або інсуфляції з використанням способів та препаратів, що застосовуються у даній галузі для введення за цією схемою. Так, сполуки даного винаходу можуть вводитись у легені в формі розчину, суспензії або сухого порошку. Будь-яка система, що розроблена для доставки розчинів, суспензій або сухих порошоків шляхом пероральної або назальної інгаляції або інсуфляції, придатна для введення сполук даного винаходу.

Для поліпшення розчинності сполук формули (I) у дані композиції можуть бути включені придатні інгредієнти, наприклад, циклодекстрини. Придатними циклодекстринами є α -, β -, γ -циклодекстрини або їх ефіри та змішані ефіри, де одна або більше гідрокси груп ангідроглюкозних одиниць циклодекстрину заміщені C_{1-6} алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, неупорядковано метилованим β -CD; гідрокси C_{1-6} алкілом, зокрема, гідроксиетилом, гідроксипропілом або гідроксибутилом; карбокси C_{1-6} алкілом, зокрема, карбоксиметилом або карбоксиетилом; C_{1-6} алкілкарбонілом, зокрема, ацетилом. Особливу увагу привертають як комплексоутворювачі та/або солубілізатори β -CD, неупорядковано метилований β -CD, 2,6-диметил- β -CD, 2-гідроксиметил- β -CD, 2-гідроксиетил- β -CD, 2-гідроксипропіл- β -CD та (2-карбоксиметокси)пропіл- β -CD, та, зокрема, 2-гідроксипропіл- β -CD (2-HP β -CD).

Вираз змішаний ефір відповідає циклодекстриновим похідним, у яких принаймні дві гідрокси групи етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксиетил.

Середнє молярне заміщення (M.S.) використовується як міра середньої кількості молей алкокси одиниць на моль ангідроглюкози. Середній ступінь заміщення (D.S.) стосується середньої кількості заміщених гідроксилів на одиницю ангідроглюкози. M.S та D.S. значення можуть бути визначені за допомогою різних аналітичних способів, таких як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), мас-спектрометрія (МС) та інфрачервона спектроскопія

(ІС). У залежності від застосованого способу для даної циклодекстринової похідної можуть бути отримані дещо відмінні значення. Згідно з вимірюваннями, проведеними методом мас-спектрометрії, величина $M.S.$ варіює, переважно, від 0,125 до 10, а величина $D.S.$ - від 0,125 до 3.

Інші придатні композиції для перорального або ректального застосування включають частинки, що складаються із твердої дисперсії, котрі містять сполуку формули (I) та один або більшу кількість відповідних фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Вираз "тверда дисперсія" у даному тексті визначає систему у твердому стані (у протилежність рідкому або газуватому стану), що включає принаймні два компоненти, у випадку сполуки формули (I) та водорозчинного полімеру, де один компонент є диспергованим у більшій або меншій мірі рівномірно у другому компоненті або компонентах (у випадку, коли включені додаткові фармацевтично прийнятні складові агенти, що загалом відомі у даній галузі, такі як пластифікатори, консерванти і таке подібне) . Коли зазначена дисперсія компонентів є такою, що дана система є хімічно та фізично однорідною або гомогенною, або складається з однієї фази, як це визначається у термодинаміці, така тверда дисперсія буде у подальшому називатись "твердим розчином". Тверді розчини є фізичними системами, яким віддається перевага, оскільки їх компоненти є звичайно легко біодоступними для організмів, якими вони уживаються. Цю перевагу можна, вірогідно, пояснити легкістю, з якою зазначені тверді розчини можуть утворювати рідкі розчини при контактуванні з рідким середовищем, таким як шлунковий сік. Легкість розчинення можна пояснити, принаймні частково, тим фактом, що енергія, котра потрібна для розчинення компонентів із твердого розчину, менше, ніж та, що потрібна для розчинення компонентів із кристалічної або мікрокристалічної твердої фази.

Вираз "тверда дисперсія" також включає дисперсії, що є менш гомогенними, аніж тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно та фізично однорідними або містять більше однієї фази. Наприклад, вираз "тверда дисперсія" також стосується системи, що містить домени або невеликі області, де аморфна, мікрокристалічна або кристалічна сполука формули (I), або аморфний, мікрокристалічний або кристалічний водорозчинний полімер, або обидві фази дисперговані більш або менш рівномірно в другій фазі, що включає водорозчинний полімер або сполуку формули (I), або твердий розчин, котрий містить сполуку формули (I) та водорозчинний полімер. Зазначені домени являють собою області в об'ємі частинок твердої дисперсії, що помітно вирізняються деякими фізичними властивостями, мають малі розміри і рівномірно та випадково розподілені по даній твердій дисперсії.

Для приготування твердих дисперсій існує різновид способів, включаючи екструзію із розплаву, розпилювальне сушіння та розчинення-випаровування.

Процес розчинення-випаровування включає наступні стадії:

а) розчинення сполуки формули (I) та водорозчинного полімеру у відповідному розчиннику, при потребі, при підвищеній температурі;

б) нагрівання розчину, отриманого у п. а), при потребі, під вакуумом, до випаровування розчинника. Даний розчин може бути також вилитий на велику поверхню для утворення тонкої плівки з наступним випарюванням із неї розчинника.

У способі розпилювального сушіння два компоненти також розчиняються у відповідному розчиннику, і утворений в результаті розчин потім розпилюють через сопло розпилювальної сушарки з наступним випаровуванням даного розчинника із утворених в результаті крапель при підвищених температурах.

Способом одержання твердих дисперсій, якому віддається перевага, є процес екструзії із розплаву, котрий включає наступні стадії:

а) змішування сполуки формули (I) та відповідного водорозчинного полімеру,

б) змішування, при потребі, добавок з отриманою у такий спосіб сумішшю,

в) нагрівання та перемішування отриманої у такий спосіб суміші до одержання гомогенного розплаву,

г) продавлювання одержаного у такий спосіб розплаву через одну або більше фільтр,

е) охолодження даного розплаву до його твердіння.

Терміни "розплав" та "плавлення" мають інтерпретуватись у широкому сенсі. Ці терміни означають не тільки перехід із твердого стану у рідкий стан, але можуть також стосуватись переходу у склоподібний стан або високоеластичний стан, і в якому один із компонентів даної суміші може бути включений більш-менш гомогенно в об'єм другого. В особливих випадках один компонент плавиться, і другий компонент(и) розчиняється у даному розплаві, утворюючи у такий спосіб розчин, котрий при охолодженні може утворити твердий розчин з поліпшеними властивостями щодо розчинення.

Після приготування твердих дисперсій як описано вище, одержані продукти можуть бути піддані розмелюванню та просіванню.

Отриманий продукт може бути розмеленим або подрібненим до частинок, що мають розміри менше 600мкм, краще, менше 400мкм, і найкраще, менше 125мкм.

Одержані у розглянутій вище спосіб частинки потім можуть бути використані для складання за допомогою звичайних способів фармацевтичних лікарських форм, таких як таблетки та капсули.

Зрозуміло, що фахівець у даній галузі зможе оптимізувати параметри способів одержання твердих дисперсій, що описані вище, такі як найбільш придатний розчинник, робоча температура, тип застосованого апарату, швидкість розпилення-сушіння, продуктивність екструдера.

Водорозчинні полімери у частинках являють собою полімери, уявна в'язкість яких, у водному розчині при 20°C та 2% (вага/об'єм), дорівнює, переважно, від 1 до 5000мПа.с, краще, від 1 до 700мПа.с, найкраще, від 1 до 100мПа.с. Наприклад, придатні водорозчинні полімери включають алкілцелюлози, гідроксиалкілцелюлози, гідроксиалкіл алкілцелюлози, карбоксиалкілцелюлози, солі лужних металів карбоксиалкілцелюлоз,

карбоксіалкілалкілцелюлози, карбоксіалкілцелюлозні ефіри, крохмалі, хітинові похідні, ди-, оліго-, та полісахариди, такі як трегалоза, альгінова кислота, або її амонійні солі та солі лужних металів, карагени, галактоманани, трагакант, агар-агар, гуміарабік, гуарова смола та ксантанова смола, поліакрилові кислоти та їх солі, метакрилатні сополімери, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, сополімери полівінілпіролідону та вінілацетату, комбінації полівінілового спирту та полівінілпіролідону, поліалкіленоксиди та сополімери етиленоксиду та пропіленоксиду. Перевага віддається таким водорозчинним полімерам як гідроксипропіл метилцелюлози.

Крім того, як водорозчинний полімер у приготуванні вищезазначених частинок може використовуватись один або більше циклодекстринів як це розкрито у WO 97/18839. Такі циклодекстрини включають фармацевтично прийнятні незаміщені та заміщені циклодекстрини, відомі у даній галузі, більш конкретно, α , β або γ циклодекстрини, або їх фармацевтично прийнятні похідні.

Заміщені циклодекстрини, котрі можуть бути використані для одержання вищеописаних частинок, включають поліефіри, що описані у патенті США за номером 3459731. Додатково заміщеними циклодекстринами є ефіри, де водень однієї або кількох циклодекстринових гідрокси груп замінений C_{1-6} алкілом, гідрокси C_{1-6} алкілом, карбокси- C_{1-6} алкілом або C_{1-6} алкілоксикарбоніл Ci -балкілом, або їх змішаними ефірами. Зокрема, такими заміщеними циклодекстринами є ефіри, де водень однієї або кількох циклодекстринових гідрокси груп замінений C_{1-3} алкілом, гідрокси C_{2-4} алкілом або карбокси C_{1-2} алкілом. або більш конкретно, метилом, етилом, гідроксиетилом, гідроксипропілом, гідроксибутилом, карбоксиметилом або карбоксиетилом.

Особливий інтерес являють β -циклодекстринові ефіри, наприклад, диметил- β -циклодекстрин, як описано у роботі [Drugs of the Future, Vol.9, No.8, p.577-578 by M. Nogradi (1984)], та поліефіри, наприклад, гідроксипропіл β -циклодекстрин та гідроксиетил β -циклодекстрин. Такий алкіловий ефір може бути метиловим ефіром зі ступенем заміщення від приблизно 0,125 до 3, наприклад, від приблизно 0,3 до 2. Такий гідроксипропіловий циклодекстрин може бути, наприклад, одержаний за реакцією β -циклодекстрину з пропілен оксидом і може мати MS значення від приблизно 0,125 до 10, наприклад, від приблизно 0,3 до 3.

Іншим типом заміщених циклодекстринів є сульфобутилциклодекстрини.

Співвідношення сполуки формули (I) та водорозчинного полімеру може варіювати у широких межах. Наприклад, можуть застосовуватись співвідношення від 1/100 до 100/1. Інтерес являють співвідношення сполуки формули (I) та циклодекстрину у межах від приблизно 1/10 до 10/1. Більш інтересні співвідношення варіюють від приблизно 1/5 до 5/1.

Крім того, зручним може бути складання сполук формули (I) у формі наночастинок, котрі мають адсорбований на поверхнях модифікатор поверхні у кількості, достатній для зберігання ефективного середнього розміру частинок менше 1000нм. Корисними модифікаторами поверхні є, як вважається, такі, що фізично прилипають до поверхні сполуки формули (I), але хімічно не зв'язуються з даною сполукою.

Придатні модифікатори поверхні можуть вибиратися, переважно, із відомих органічних та неорганічних наповнювачів. Такі наповнювачі включають різні полімери, низькомолекулярні олігомери, природні продукти та поверхнево-активні речовини.

Ще один інтересний спосіб складання сполук формули (I) включає фармацевтичну композицію, де сполуки формули (I) вводяться у гідрофільні полімери, і ця суміш наноситься як покривна плівка на множини невеликих гранул, що дає композицію, зручну для виробництва, котра придатна для приготування фармацевтичних лікарських форм перорального застосування.

Такі гранули включають центральне округлене або сферичне ядро, покривну плівку із гідрофільного полімеру та сполуку формули (I), і, при потребі, шар герметизуючого покриття.

Матеріалами, що придатні для використання як ядро у гранулах, може слугувати множина матеріалів, за умови, що зазначені матеріали є фармацевтично прийнятними та мають відповідні розміри і твердість. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні речовини, органічні речовини, сахариди та їх похідні.

Особлива перевага віддається складанню вищезазначених фармацевтичних композицій в стандартній лікарській формі для легкості уживання та однорідності дозування. Стандартна лікарська форма в даному тексті стосується фізично дискретних одиниць як уніфікованих дозових форм, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, що розрахована на отримання бажаного терапевтичного ефекту, сумісно з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм слугують таблетки (включаючи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові упаковки, супозиторії, облатки, розчини для ін'єкцій або суспензії і таке подібне, та кратні їм сегреговані порції.

Фахівці у галузі лікування ВІЛ-інфекції можуть визначити ефективну добову кількість, виходячи із поданих в даному тексті результатів випробувань. Загалом, вважається, що ефективна добова доза може складати від 0,01мг/кг до 50мг/кг ваги тіла, краще, від 0,1мг/кг до 10мг/кг ваги тіла. У деяких випадках доцільно потрібну дозу розділяти на дві, три, чотири або більше субдоз і вживати через відповідні інтервали часу протягом доби. Зазначені субدوزи можуть бути складені як стандартні лікарські форми, що містять, наприклад, від 1 до 1000мг, і, зокрема, від 5 до 200мг активного інгредієнта на стандартну лікарську форму.

Точне дозування та частота вживання залежать від конкретної сполуки формули (I), що застосовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, тяжкості стану, що піддається лікуванню, віку, ваги та загального фізичного стану конкретного пацієнта, як і від інших ліків, що може вживати пацієнт, як це добре відомо фахівцям у даній галузі. Крім того, зрозуміло, що зазначена ефективна добова кількість може бути знижена або підвищена у залежності від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, та/або у залежності від оцінки лікаря, котрий приписує сполуки даного винаходу. Тому зазначені вище ефективні добові кількості слугують лише орієнтирами і не мають на меті обмежити у будь-якій мірі обсяг або застосування даного винаходу.

Сполуки формули (I) можуть використовуватись окремо або у комбінації з іншими терапевтичними агентами, такими як антивірусні агенти, антибіотики, імуномодулятори або вакцини для лікування вірусних інфекцій. Вони можуть також використовуватись окремо або у комбінації з іншими профілактичними агентами для запобігання вірусним інфекціям. Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись у вакцинах та способах, призначених для захисту індивідуумів від вірусних інфекцій, протягом тривалого періоду часу. Дані сполуки можуть бути використані у таких вакцинах або окремо, або разом з іншими сполуками даного винаходу, або сумісно з іншими антивірусними агентами у спосіб, що відповідає звичайному застосуванню інгібіторів зворотної транскриптази у вакцинах. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть комбінуватись з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, що звичайно використовуються у вакцинах, та призначатись у профілактично ефективних кількостях для захисту індивідуумів протягом тривалого періоду часу від ВІЛ інфекції.

Крім того, як ліки може використовуватись комбінація антиретровірусної сполуки та сполуки формули (I). Таким чином, даний винахід стосується також продукту, що містить (а) сполуку формули (I), та (б) іншу антиретровірусну сполуку, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного використання у лікуванні ВІЛ. Різні ліки можуть комбінуватись в єдиний препарат разом з фармацевтично прийнятними носіями. Зазначені інші антиретровірусні сполуки можуть являти собою відомі антиретровірусні сполуки, такі як сурамін, пентамідин, тімолентин, кастаноспермін, декстран (декстран сульфат), фоскарнет-натрій (тринатрій фосфоноформіат); нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад зидовудин (3'-азидо-3'-деокситимідин, AZT), диданозин (2',3'-дидеоксиінозин; ddl), залцитабін (дидеоксцитидин, ddC) або ламівудин (2'-3'-дидеокси-3'-тіацитидин, ЗТС), ставудин (2',3'-дидегідро-3'-деокситимідин, d4T), абакавір і таке подібне; нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як невірапін (11-циклопропіл-5,11-дигідро-4-метил-6Н-дипіридо[3,2-b:2',3'-e][1,4]діазепін-6-он), ефавіренз, делавірдин, ТМС-120, ТМС-125 і таке подібне; фосфонатні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, тенофовір і таке подібне; сполуки ТІВО (тетрагідро-імідазо[4,5,1-jk][1,4]-бензодіазепін-2(1H)-он та тіон)-типу, наприклад, (S)-8-хлоро-4,5,6,7-тетрагідро-5-метил-6-(3-метил-2-бутеніл)імідазо[4,5,1-jk][1,4]бензодіазепін-2(1H)-тіон; сполуки α -АРА (α -аніліно феніл ацетамід)-типу, наприклад, α -[(2-нітро-феніл)аміно]-2,6-дихлоробензол-ацетамід і таке подібне; інгібітори трансактивуючих протеїнів, такі як ТАТ-інгібітори, наприклад, RO-5-3335 або REV-інгібітори і таке подібне; інгібітори протеази, наприклад, індинавір, ритонавір, сакинавір, лопинавір (АВТ-378), нелфінавір, ампренавір, ТМС-126, BMS-232632, VX-175 і таке подібне; інгібітори злиття, наприклад, Т-20, Т-1249 і таке подібне; CXCR4-рецепторні антагоністи, наприклад, AMD-3100 і таке подібне; інгібітори вірусної інтегрази; нуклеотидо-подібні інгібітори зворотної транскриптази, наприклад, тенофовір і таке подібне; інгібітори рибонуклеотидної редуктази, наприклад, гідроксисечовина і таке подібне.

При застосуванні сполук даного винаходу сумісно з іншими антивірусними агентами, котрі впливають на інші події у вірусному життєвому циклі, терапевтичний ефект цих сполук може бути підсилений. Комбінаційна терапія, як це описано вище, викликає синергічний ефект при інгібуванні ВІЛ реплікації, оскільки кожен компонент даної комбінації діє на різні сайти ВІЛ реплікації. Застосування таких комбінацій може знизити дозу даного звичайного антиретровірусного агента, котра була б потрібна для отримання бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту, у порівнянні, коли цей агент застосовується як монотерапія. Зазначені комбінації можуть знизити або виключити побічні ефекти звичайної антиретровірусної монотерапії і в той же час не перешкоджати антивірусній активності даних агентів. Ці комбінації знижують потенціал резистентності щодо терапії, де використовуються окремі агенти, і у той же час мінімізують будь-яку асоційовану токсичність. Дані комбінації можуть також підвищити ефективність звичайного агента без підвищення рівня асоційованої токсичності.

Сполуки даного винаходу можуть також застосовуватись у комбінації з імуномодулюючими агентами, такими як, наприклад, левамизол, брופіримін, антитіло проти альфа інтерферону людини, інтерферон альфа, інтерлейкін 2, метіонін енкефалін, діетилдитіокарбамат, фактор пухлинного некрозу, налтрексон і таке подібне; антибіотики, наприклад, пентамідин ізетіорат і таке подібне; холінергічні агенти, наприклад, такрин, ривастигмін, донпезил, галантамін і таке подібне; NMDA блокатори каналів, наприклад, мемантин, для запобігання або боротьби з інфекціями та хворобами або симптомами хвороб, пов'язаних з ВІЛ інфекціями, такими як СНІД та ARC, наприклад, деменція. Сполука формули (I) може бути також скомбінована з іншою сполукою формули (I).

Хоча даний винахід фокусується на використанні зазначених сполук для запобігання або лікування ВІЛ інфекцій, сполуки даного винаходу можуть також використовуватись як агенти інгібування для інших вірусів, обов'язкові події у життєвому циклі яких залежать від схожих зворотних транскриптаз.

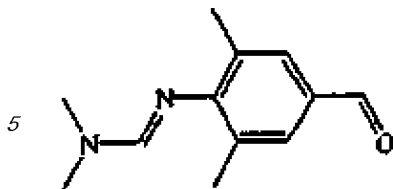
Наступні приклади наведені з метою проілюструвати даний винахід.

У подальшому викладі скорочення "DMF" відповідає N,N-диметилформам іду, "DIPE" відповідає діізопропіловому ефіру, "THF" відповідає тетрагідрофурану, "DMA" відповідає N,N-диметилацетаміду, "DMSO" відповідає диметилсульфоксиду, "DME" відповідає диметилловому ефіру, "EtOAc" відповідає етилацетату, "EDCI" відповідає N'-(етилкарбонімідоіл)-N,N-диметил-1,3-пропандіаміну.

А. Одержання проміжних сполук

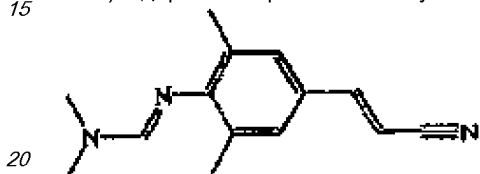
Приклад А1

а) Одержання проміжної сполуки 1



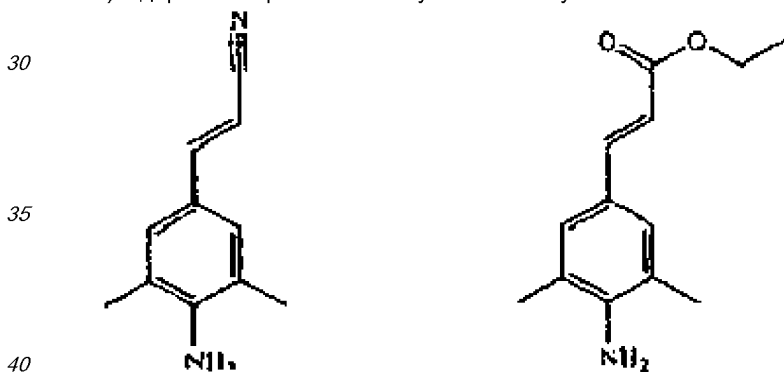
10 $n\text{BuLi}$ (0,012моль) додавали по краплях при -70°C до суміші N' -(4-бромо-2,6-диметилфеніл)- N,N -диметилметанімідаміду (0,0078моль) у THF (20мл) в атмосфері N_2 . Дану суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Суміш DMF (0,078моль) у THF (30мл) додавали по краплях. Дану суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, потім вертались до 0°C , виливали у H_2O та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 1,8г проміжної сполуки 1.

15 б) Одержання проміжної сполуки 2



25 Суміш діетил(ціанометил)фосфонату (0,0037моль) у THF (10мл) охолоджували до 5°C в атмосфері N_2 . Порціями додавали калій трет-бутоксид (0,0037моль). Дану суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали суміш проміжної сполуки 1 (0,0024моль) у THF (10мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім виливали у H_2O та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 0,82г (100%) проміжної сполуки 2.

30 в) Одержання проміжної сполуки 3 та сполуки 22



Проміжна сполука 3

Проміжна сполука 22

45 Суміш проміжної сполуки 2 (0,059моль) та ZnCl_2 (0,299моль) в етанолі (150мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім виливали у розчин K_2CO_3 (10% у воді) та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (9г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,8г (6%) проміжної сполуки 22. Фільтрат концентрували та піддавали рекристалізації із DIPE з одержанням 6г проміжної сполуки 3.

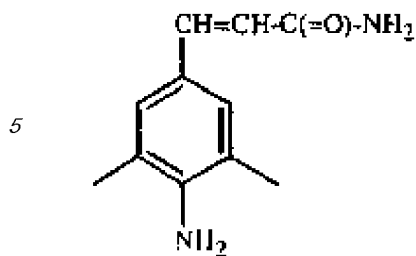
50 Як альтернатива, проміжну сполуку 3 одержували також у наступний спосіб: До розчину 159г 4-йодо-2,6-диметил-бензоламіну додавали 63,8г ацетату натрію. Дану суміш витримували під атмосферою азоту. Додавали 7г зволоженого паладію на деревному вугіллі (Pd/C 10%) та 64,4мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівали до 130°C та перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали 0,5л толуолу та 0,5л N,N -диметилацетаміду. Дану реакційну суміш фільтрували через Dicalit, і фільтр промивали 0,5л толуолу. До суміші додавали воду (6л) і перемішували протягом 30 хвилин. Шари відокремлювали. До водного шару додавали 1л толуолу, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Шари відокремлювали знову. Відокремлені органічні шари збирали, і розчинник випарювали з виходом 123г проміжної сполуки 3.

55 Проміжну сполуку 3 перетворювали у сіль хлористоводневої кислоти у наступний спосіб:

60 До суміші 123г проміжної сполуки 3 у 630мл етанолу додавали 1,25л діізопропілового ефіру. Реакційну суміш витримували під атмосферою азоту. Дану суміш нагрівали до 60°C та перемішували протягом 30 хвилин. Додавали 120 мл 6N розчину хлористоводневої кислоти у 2-пропанолі, і дану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували, і залишок промивали 100мл 2-пропанолу. Утворений в результаті залишок висушували під зниженим тиском при 50°C . Вихід: 103г (77%) солі хлористоводневої кислоти (1:1) проміжної сполуки 3.

65 Проміжну сполуку 3 (E) одержували у наступний спосіб:

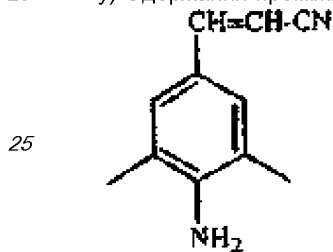
х) Одержання проміжної сполуки 3а (E)



Проміжна сполука 3а (E)

15 У 10мл безводного ацетонітрилу розчиняли 2,00г (10,0моль) 4-бромо-2,6-диметиланіліну, 1,07г (1,5еквів.) акриламідом, 224мг (0,1еквів.) Pd(OAc)₂, 609мг (0,2еквів.) тріс(2-метилфеніл)фосфіну та 1,52г N,N-діетилетанаміну. Дану суміш продували азотом протягом 20 хвилин та перемішували протягом ночі при температурі 70°C. Суміш розводили 150мл метиленхлориду, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, осушували (NaCl, Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник випарювали, і залишок розмішували у діізопропіловому ефірі з наступною фільтрацією. Вихід: 1,51г (79,5%) проміжної сполуки 3а (E).

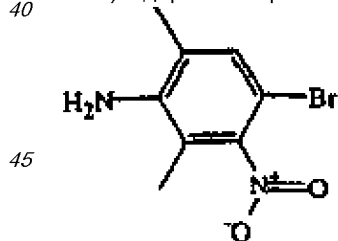
20 у) Одержання проміжної сполуки 3 (E)



Проміжна сполука 3(E)

35 POCl₃ (3мл) охолоджували до 0°C, і додавали 500мг (2,63ммоль) проміжної сполуки 3а (E). За 30 хвилин охолоджувальну баню вилучали, і дану суміш перемішували протягом ночі при 20°C. Дану суміш додавали по краплях до 150мл діізопропілового ефіру при енергійному перемішуванні. Осад відфільтровували та промивали діізопропіловим ефіром. Залишок додавали до 100мл етилацетату/100мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію та перемішували. Етилацетатний шар відокремлювали, осушували (нас. NaCl, Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник випарювали. Вихід: 380мг (84%) проміжної сполуки 3(E).

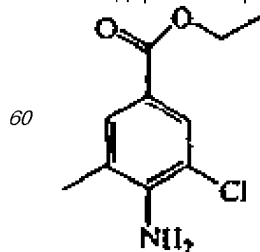
40 d) Одержання проміжної сполуки 4



55 Суміш 4-бромо-2,6-диметилбензоламіну (0,024моль) у H₂SO₄ (30мл) перемішували при -5°C. Повільно додавали KNO₃ (0,024моль). Дану суміш перемішували при -5°C протягом 30 хвилин, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,058г, 95%) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/етилацетат; 70/30; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 4,1г проміжної сполуки 4.

60 Приклад А1А

Одержання проміжної сполуки 28



1-хлоро-піролідин-2,5-діон (0,032моль) додавали при 60°C до суміші етилового ефіру

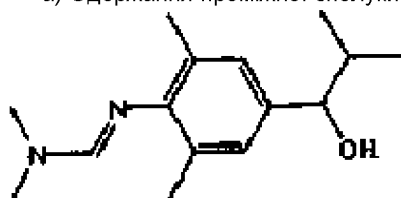
4-аміно-3-метил-бензойної кислоти [CAS 40800-65-5] (0,029моль) у CH_3CN (50мл). Дану суміш перемішували та нагрівали повільно зі зворотним холодильником. Додавали K_2CO_3 10%. Дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар випарювали. Залишок (6,6г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ЕтОАс 85/15; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 5,2г проміжної сполуки 28 (84%).

Приклад А2

Суміш 4-[(1,4-дигідро-4-оксо-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (0,12моль) у POCl_3 (90мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником під атмосферою аргону протягом 20 хвилин. Реакційну суміш повільно виливали на 750мл лід/вода, і тверді речовини відокремлювали шляхом фільтрації. Тверді речовини суспендували у 500мл води, і величину рН даної суспензії доводили до нейтральної шляхом додавання 20% розчину NaOH . Тверді речовини знову відокремлювали фільтрацією, суспендували у 200мл 2-пропанолу та додавали 1000мл CH_2Cl_2 . Суміш нагрівали до розчинення всіх твердих речовин. Після охолодження до кімнатної температури водний шар відокремлювали, і органічний шар висушували. Підчас вилучення осушувача шляхом фільтрації у фільтраті утворився білий осад. Додаткове охолодження фільтрату у холодильнику з наступною фільтрацією дало 21,38г (77,2%) [4-[(4-хлоро-2-піримідиніл)аміно]бензонітрилу (проміжна сполука 5).

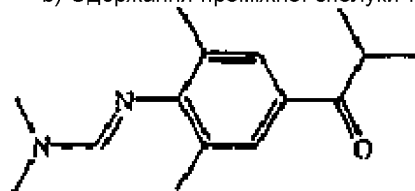
Приклад А3

а) Одержання проміжної сполуки 6



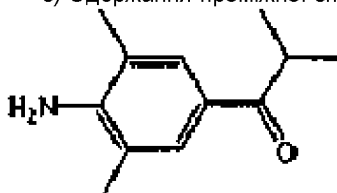
$n\text{BuLi}$ (0,024моль) додавали по краплях при -70°C до суміші N' -(4-бромо-2,6-диметилфеніл)- N,N -диметилметанімідаміду (0,0157моль) у THF (50мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при -30°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин 2-метилпропанолу (0,055моль) у THF (50мл). Дану суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, потім нагрівали до 0°C , виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (6,7г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Фракція 1: вихід: 1,5г проміжної сполуки 6 (38%).

б) Одержання проміжної сполуки 7



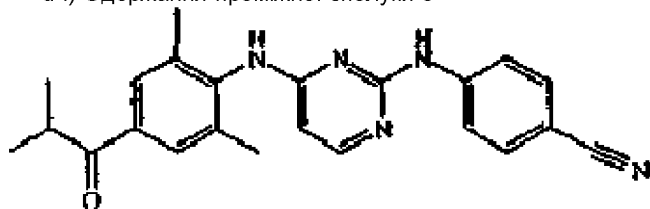
Тріс[2-(2-метоксиетокси)етил]амін (0,0193моль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 6 (0,0048моль) у CH_2Cl_2 (20мл). Порціями додавали KMnO_4 (0,0193моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували через целіт та промивали CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали K_2CO_3 10%, відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 1,2г (100%) проміжної сполуки 7.

с) Одержання проміжної сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 7 (0,0043моль) та ZnCl_2 (0,017моль) в етанолі (20мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, виливали у воду та екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 0,94г (82%) проміжної сполуки 8.

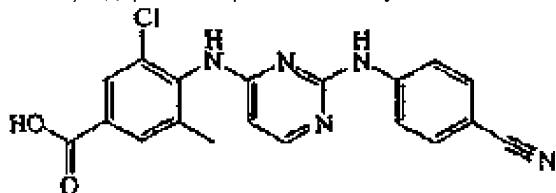
d-l) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 8 (0,0049моль) та проміжної сполуки 5 (0,0025моль) перемішували при 150°C

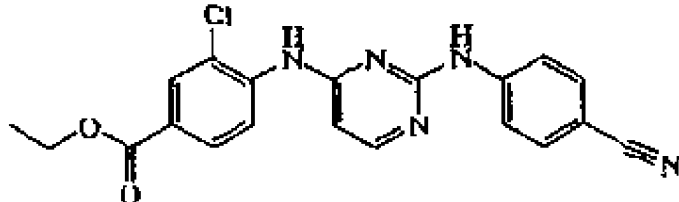
протягом 2 годин і потім розчиняли у K_2CO_3 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,3г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Материнський шар очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,21г проміжної сполуки 9.

d-2) Одержання проміжної сполуки 29



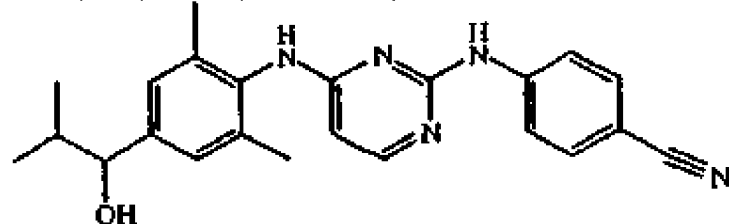
Суміш проміжної сполуки 28 (0,023моль) та проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з A2) (0,025моль) у HCl 3N (10мл) перемішували при 105°C, потім доводили до кімнатної температури та фільтрували. Осад промивали DIPE та висушували. Вихід: 8,4г проміжної сполуки 29 (96%).

d-3) Одержання проміжної сполуки 30



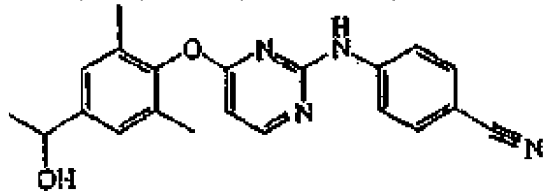
Суміш етилового ефіру 4-аміно-3-хлоробензойної кислоти [CAS 82765-44-4] (0,02моль) та проміжної сполуки 5 (одержаної згідно з A2) у 1-метил-піролідін-2-оні (40мл) перемішували при 180°C протягом 2 годин, потім виливали у воду та екстрагували три рази EtOAc (80мл). Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (10г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂ 100; 15-30мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 1,7г F1 та 1г F2. F2 розчиняли у діетиловому ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,95г проміжної сполуки 30 (12%).

e-1) Одержання проміжної сполуки 17

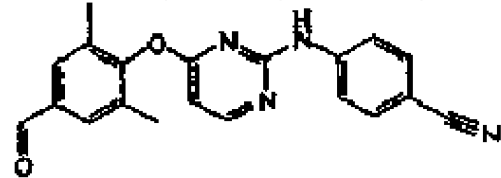


NaBH₄ (0,0001моль) додавали порціями при 5°C до суміші проміжної сполуки 9 (0,0001моль) в етанолі (7мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, виливали на лід та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,1г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,044г проміжної сполуки 17.

e-2) Одержання проміжної сполуки 32



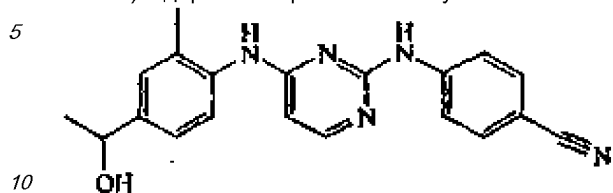
BuLi 1,6M (0,009моль) додавали при -78°C до суміші



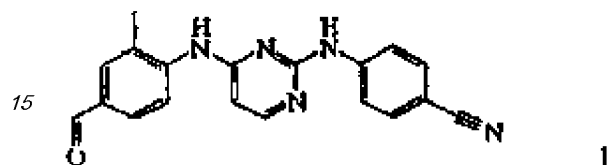
(проміжна сполука 31) (одержана згідно з A4a) (0,0029моль) у THF (25мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при -78°C протягом 10 хвилин, потім доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,28г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40мкм). Три фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,189г фракції 1, 0,14г фракції 2 та 0,5г фракції 3 (48%). Фракцію 3 піддавали очищенню методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: Залишок (6,7г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 10мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід:

0,25г F1 (24%) та 0,1г F2. F1 кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,21г проміжної сполуки 32 (20%).

е-3) Одержання проміжної сполуки 34



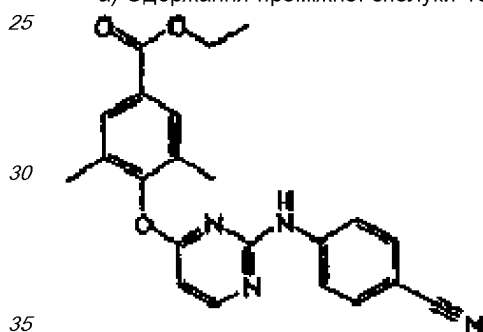
Розчин метилмагній йодиду (1,0М розчин у діетиловому ефірі) (0,6мл) додавали до розчину проміжної сполуки 33 (одержаної згідно з А5.а) (0,0006моль)



у THF (3мл). Дану суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали Н₂О. Суміш фільтрували через целіт. Додавали Н₂О. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,05г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,015г проміжної сполуки 34 (7,2%).

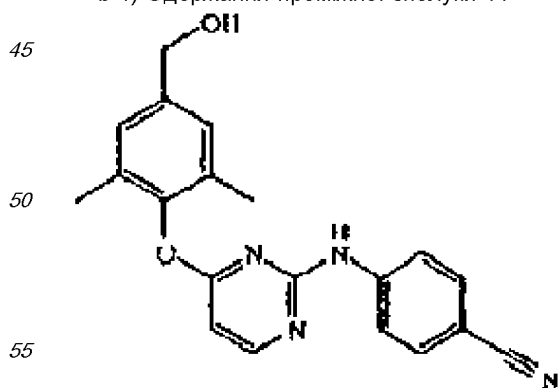
Приклад А4

а) Одержання проміжної сполуки 10



Суміш етил 3,5-диметил-4-гідрокси бензоату (0,0025моль) у 1,4-діоксані (2,5мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали гідрид натрію (0,0033моль). Дану суміш перемішували протягом 2 хвилин. Додавали проміжну сполуку 5 (0,0028моль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали 1-метил-2-піролідинон (2,5мл). Дану суміш перемішували при 150°C протягом 12 годин, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,7г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 92/8; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,7г (70%).

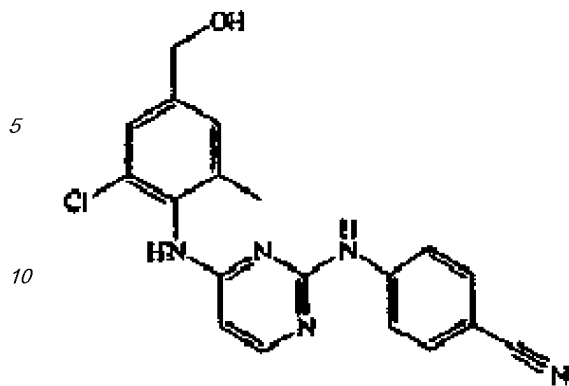
б-1) Одержання проміжної сполуки 11



Розчин проміжної сполуки 10 (0,0005моль) у THF (5мл) додавали по краплях при 0°C до суспензії LiAlH₄ (0,001моль) у THF (5мл) в атмосфері N₂. Дану суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та виливали у воду (0,5мл). Додавали CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂ 100 до CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,1г) кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,043г проміжної сполуки 11 (24%).

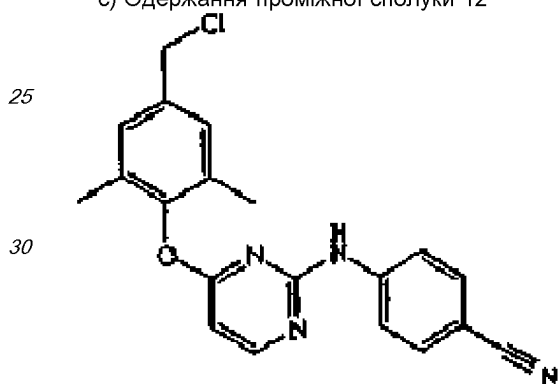
б-2) Одержання проміжної сполуки 37

65



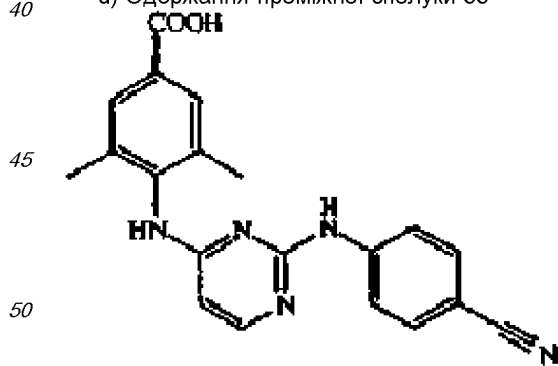
15 LiAlH_4 (0,0196моль, 0,75г) додавали порціями при 5°C до суміші проміжної сполуки 29 (одержаної згідно з A3d-2) у THF (100мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у EtOAc, потім у H_2O та фільтрували через целіт. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 3,4г. Цю фракцію піддавали очищенню методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 1г (27%). Дану фракцію кристалізували із DIPE/ CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,03г проміжної сполуки 37.

с) Одержання проміжної сполуки 12



35 Суміш проміжної сполуки 11 (0,0043моль) у CH_2Cl_2 (50мл) перемішували при 0°C. По краплях додавали SOCl_2 (0,0206моль). Дану суміш виливали у суміш льодяна вода/ K_2CO_3 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 1,5г проміжної сполуки 12 (98%).

д) Одержання проміжної сполуки 55



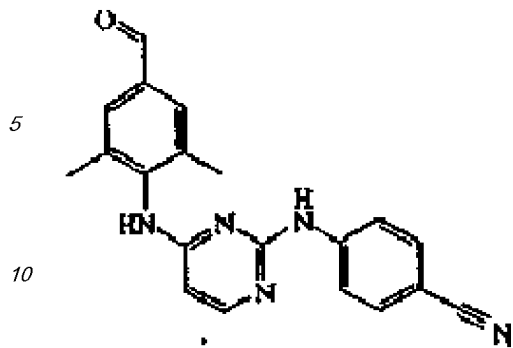
55 Реагент Джонса (0,0084моль) додавали до суміші проміжної сполуки 19 (див. Таблицю 1) (одержаної згідно з A4b-1) (0,0028моль) в ацетоні (50мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім виливали у воду та підлгоували NaHCO_3 , осад відфільтровували та висушували. Вихід: 1,39г. Залишок (0,1г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1 потім CH_3OH 100). Чисту фракцію кристалізували із суміші ізопропанол/DIPE. Вихід: 0,071г проміжної сполуки 55.

Приклад A5

а) Одержання проміжної сполуки 13

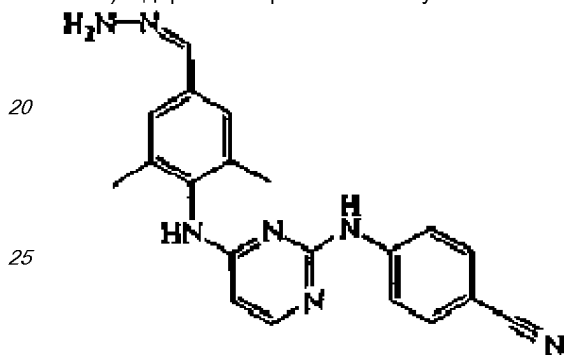
60

65



15 Суміш проміжної сполуки 19 (див. Таблицю 1) (одержану згідно з А4.б-1) (0,0037моль) та MnO_2 (0,0185моль) у CH_2Cl_2 (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали. Вихід: 1,3г проміжної сполуки 13.

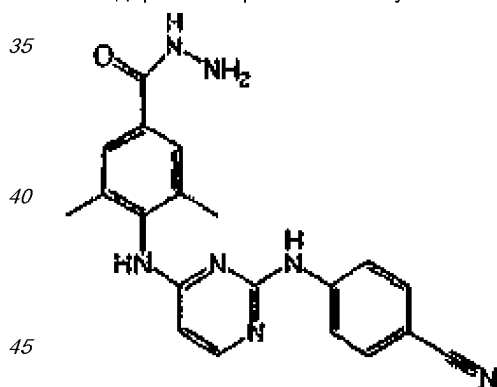
б) Одержання проміжної сполуки 21



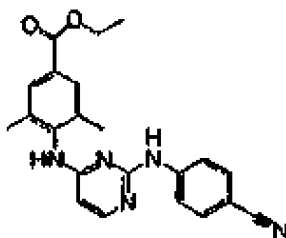
30 Суміш проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з А5.а) (0,0029моль) та H_2N-NH_2 , H_2O (0,0058моль) (0,0058моль) у EtOH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали до сухого стану. Вихід: 0,53г проміжної сполуки 21.

Приклад А6

Одержання проміжної сполуки 14



Гідразин (0,0077моль) додавали до суміші



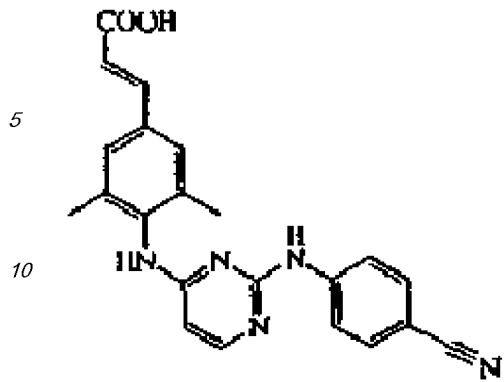
(одержаної згідно з А3.d-1) (0,

50 0005моль) у EtOH (10мл). Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали гідразин (0,028моль). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Вихід: 0,28г проміжної сполуки 14.

Приклад А7

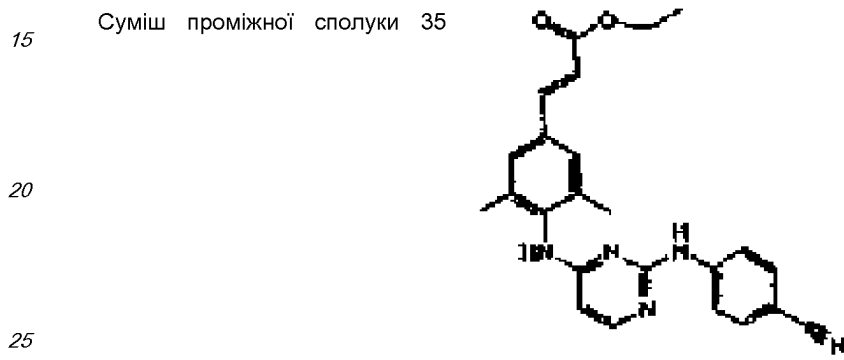
а) Одержання проміжної сполуки 23

65



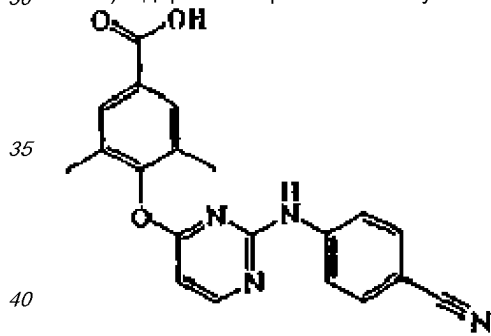
Суміш проміжної сполуки 35

(одержаної згідно з A3.d-1)



(0,0056моль) у HCl 3N (60мл) та iPrOH (15мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Осад відфільтровували, промивали H₂O, розчиняли у DIPE та висушували. Вихід: 2,3г проміжної сполуки 23 (100%).

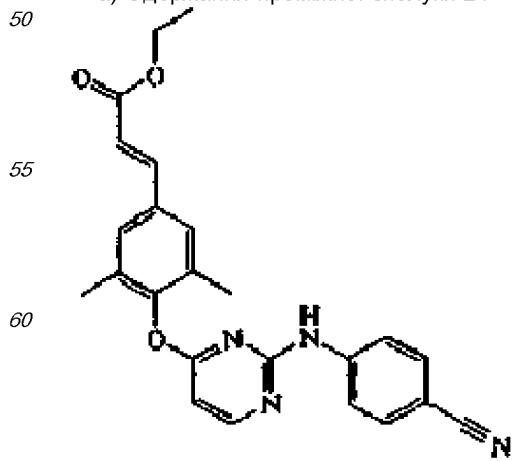
b) Одержання проміжної сполуки 56



Суміш проміжної сполуки 10 (одержаної згідно з A4.a) (0,0012моль) у HCl 3N (26мл) та iPrOH (4мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинник випарювали до сухого стану. Залишок розчиняли у (CH₃)₂CO. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,4г (78,5%). Дану фракцію перемішували при 60°C протягом 20 хвилин. Вихід: 0,19г. Дану фракцію кристалізували із H₂O/2-пропанону. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,12г проміжної сполуки 56 (26%).

Приклад A8

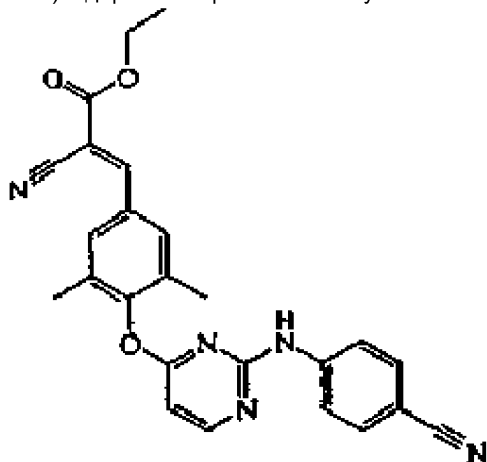
a) Одержання проміжної сполуки 24



Суміш проміжної сполуки 31 (одержаної згідно з A4.a) та етиловий ефір (трифенілфосфоранліден)оцтової

кислоти [CAS 1099-45-2] (0,0006моль) у THF (5мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,4г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,08г (33%). Цю фракцію кристалізували із DIPE/CH₃CN. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: проміжна сполука 24 (33%).

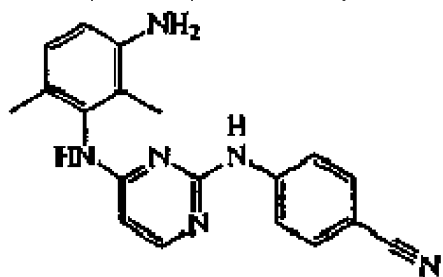
b) Одержання проміжної сполуки 25



Піперидин (0,0011моль) вводили при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали проміжну сполуку 31 (одержану згідно з А4.а) (0,0005моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Осад відфільтровували та висушували. Залишок (0,2г) кристалізували із CH₃CN/DIPE. Даний осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,048г проміжної сполуки 25 (19%) (Тпл. 222°C).

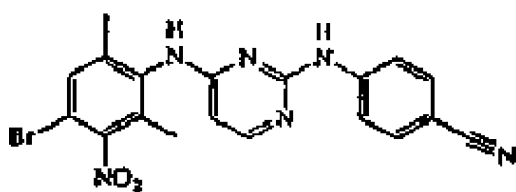
Приклад А9

Одержання проміжної сполуки 26



Суміш

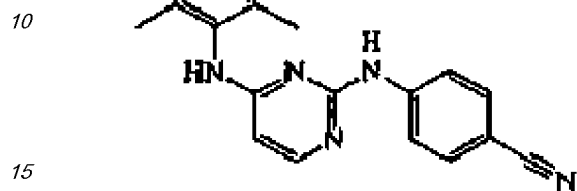
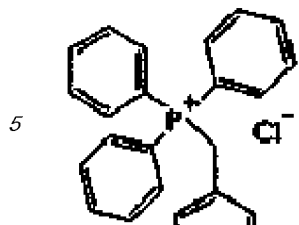
(одержана згідно з А3.d-1) (0,0011моль) та Pd/C



(0,2г) у метанолі (30мл) піддавали гідруванню при кімнатній температурі протягом 2 годин під тиском 1бар, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали CH₃OH. Фільтрат випарювали до сухого стану. Залишок (0,3г) кристалізували із суміші 2-пропанон/CH₃OH/діетиловий ефір. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,07г фракції 1. Фракцію 1 очищали методом колонкової хроматографії на кремнієвому носії (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 5мкм). Три фракції (F1, F2 та F3) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,0516г F1, 0,1г F2 та 0,15г F3. F1 розчиняли у діетиловому ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,028г проміжної сполуки 26 (8%) (Тпл. 272°C).

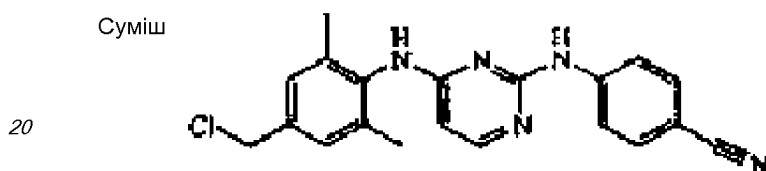
Приклад А10

Одержання проміжної сполуки 27



Суміш

(одержана згідно з А4.с) (0,0005 моль) та

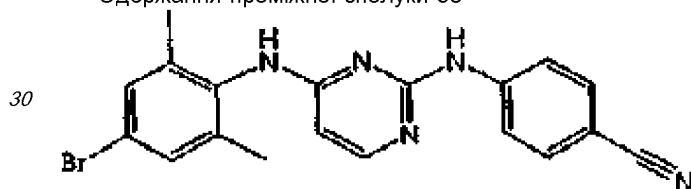


25

трифенілфосфін (0,0005моль) у CH_3CN (10мл) перемішували і нагрівали зі зворотним холодильником протягом уїкенду. Розчинник випарювали до сухого стану. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,34г проміжної сполуки 27 (94%).

Приклад А11

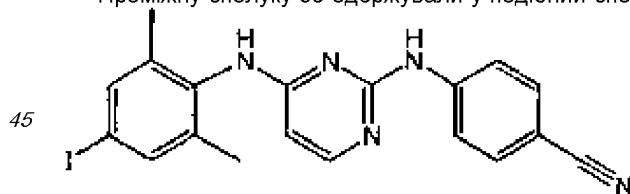
Одержання проміжної сполуки 58



35

Суміш 4-бромо-2,6-диметилбензоламіну (0,013моль) та проміжної сполуки 5 (0,013моль) перемішували при 150°C протягом 1 години. Суміш виливали у 10% водний розчин K_2CO_3 та екстрагували $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із діізопропілового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 2,3г (45%). Материнський шар очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$ 98,5/1,5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,90г (17%). Загальний вихід проміжної сполуки 5 складав: 3,2г (62%).

Проміжну сполуку 59 одержували у подібний спосіб.



50

Проміжна сполука 59

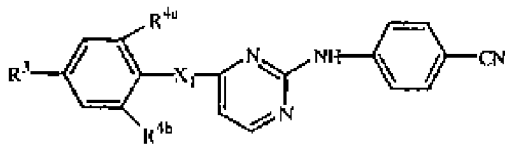
У Таблицях 1 та 2 подано перелік проміжних сполук, котрі використовувались при одержанні сполук даного винаходу.

55

60

65

Таблиця 1

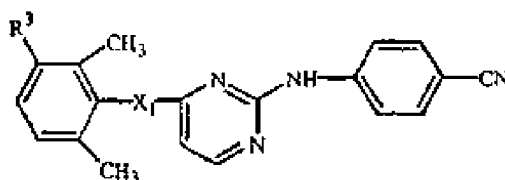


Проміжна сполука №	Приклад №	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Фізичні дані
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Тпл. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	Тпл. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Тпл. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	.. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	.. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	.. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	.. 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	.. 194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	

UA 7 8 2 2 1 C 2

Проміжна сполука No	Приклад No	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Фізичні дані
49	A3c-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-фураніл	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

Таблиця 2

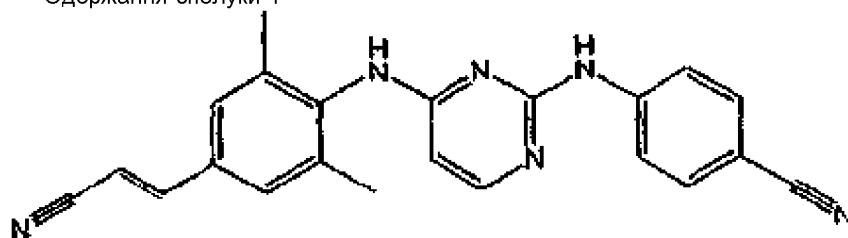


Проміжна сполука No	Приклад No	X ₁	R ³	Фізичні дані
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

Одержання сполуки 1



Суміш проміжної сполуки 3 (0,034моль) та проміжної сполуки 5 (0,0174моль) перемішували при 150°C протягом 1 години і розчиняли у K₂CO₃ 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (10г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/етилацетат 80/20; 15-40мм). Фракцію 1 кристалізували із iPrOH. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 1,3г 4-[[4-[[4-(2-ціаноетніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу Е (сполука 1) (20%).

Приклад ВІА

Сполуку 1 одержували також у наступний спосіб:

Суміш 93,9г (0,45моль) солянокислої солі проміжної сполуки 3, одержаної згідно з Прикладом А1с), та 109г (0,4725моль) проміжної сполуки 5 у 1,8л ацетонітрилу готували в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 69 годин, потім охолоджували до 55°C. Суміш фільтрували, і залишок промивали 200мл ацетонітрилу з наступним висушуванням під зниженим тиском при 50°C протягом ночі. 144,6г (0,3666моль) отриманої твердої речовини помішували у 1л 10% водного розчину K₂CO₃. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі з наступною фільтрацією. Одержаний залишок промивали два рази водою з наступним висушуванням при 50°C під зниженим тиском. Даний залишок помішували у 6,55л ізопропанолу, і суміш піддавали нагріванню зі зворотним холодильником, потім перемішували протягом ночі та фільтрували при кімнатній температурі. Залишок осушували при 50°C під зниженим тиском. Вихід: 113,2г (68,6%) 4-[[4-[[4-(2-ціаноетніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (Е) (сполука 1).

Приклад ВІВ

Як альтернатива, сполуку 1 готували також у наступний спосіб:

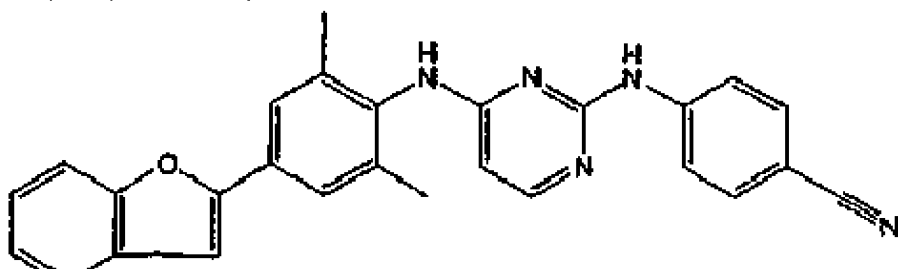
а) Суміш проміжної сполуки 58 (0,00021моль), Pd(OAc)₂ (0,000043моль), N,N-діетилетанаміну (0,000043моль) та тріс(2-метилфеніл)фосфіну (0,00021моль) у CH₃CN (7мл) перемішували у герметичній склянці при 150°C протягом ночі. Додавали воду. Дану суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували

(MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,15г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/етилацетат 80/20; 15-40мкм). Фракцію 1 збирали, і розчинник випарювали з одержанням 0,045г 4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E/Z=80/20). Тверду речовину кристалізували із діетилового ефіру. Вихід: 0,035г

4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилу (E) (сполука 1) (55%).
b) 4,41г (10ммоль) проміжної сполуки 59 та 15мл N,N-диметилацетаміду помішували у 100мл колбу в атмосфері азоту. До цієї суміші додавали 0,98г ацетату натрію (12ммоль), 107мг (0,1ммоль Pd) Pd/C 10% (вологий) та 1мл (15ммоль) акрилонітрилу. Дану суміш нагрівали при 140°C, і за ходом реакції слідували за допомогою рідинної хроматографії. У результаті реакції утворився 4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (E/Z=80/20), котрий може бути перетворений у 4-[[4-[(2-ціаноетеніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрил (E) як описано вище у Прикладі В1Ва.

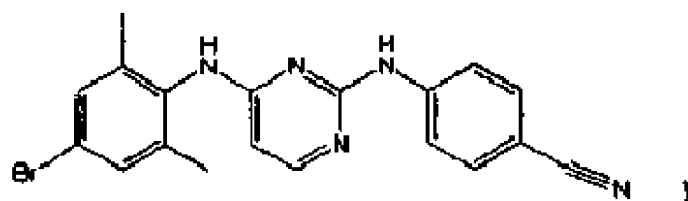
Приклад В2

а) Одержання сполуки 2



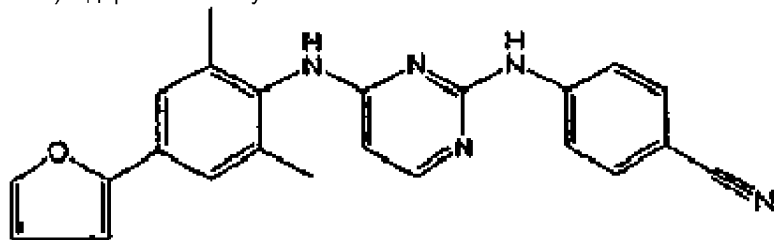
Суміш

(одержана згідно з А3.d-1)



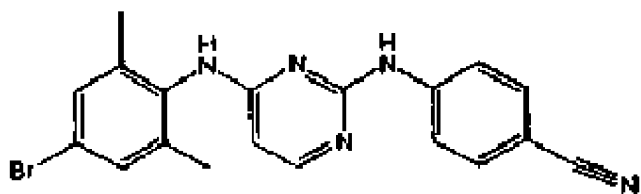
(0,0002моль), 2-бензофуранілборонову кислоту (0,0005моль), Pd(PPh₃)₄ (0,0002моль) та Na₂CO₃ (0,0007моль) у DME (3мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником у герметизованій пробірці протягом 3 годин. Додавали воду. Дану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,126г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,011г сполуки 2 (10%).

b) Одержання сполуки 3



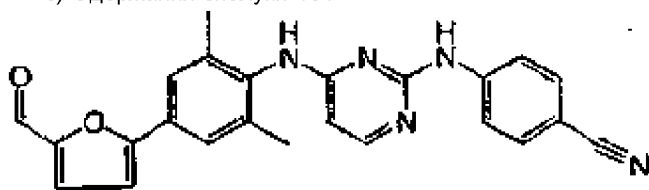
Суміш

(одержана згідно з А3.d-1) (0,0002моль),



трибутил-2-фуранілстанан (0,0005моль) та Pd(PPh₃)₄ (0,00001моль) у діоксані (5мл) перемішували при 80°C. Розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,025г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,021г сполуки 3 (22%).

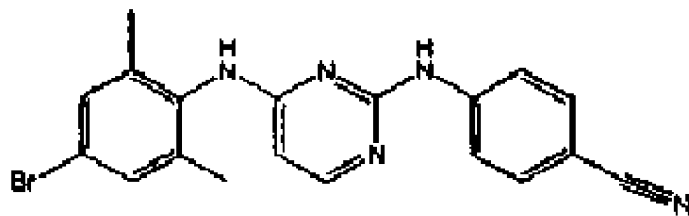
с) Одержання сполуки 104



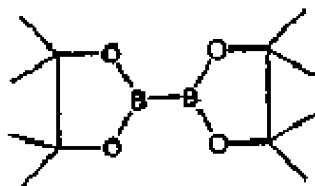
Суміш

(одержана згідно з А3.d) (0,005моль),

5



10



[CAS 73183-34-3] (0,0055моль), Pd(PPh₃)₄ (0,29г) та K₂CO₃ (2,8г, 0,02моль) у

15

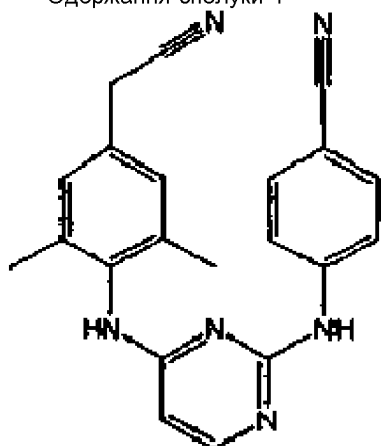
толуолі (100мл) і етанол/вода (5-10мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом уїкенду. Додавали 5-бромо-фуран-2-карбальдегід (0,0055моль) та K₂CO₃ (1,4г, 0,01моль). Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш (2,25г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 100/0 до 99/1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,135г сполуки 104 (6%).

20

Приклад В3

Одержання сполуки 4

25



30

35

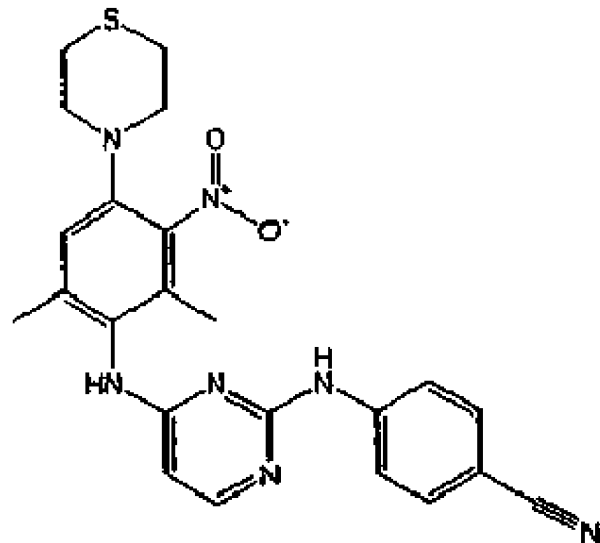
Суміш проміжної сполуки 15 (див. таблицю 1) (одержана згідно з А4.c) (0,0005моль) та NaCN (0,0011моль) у DMF (5мл) перемішували при 80°C протягом ночі, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,15г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,024г) очищали методом колонкової хроматографії на гіперсилі (елюент: ацетонітрил/Н₂О 52/48; 8мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,02г сполуки 4 (10%).

40

Приклад В4

а) Одержання сполуки 5

45



50

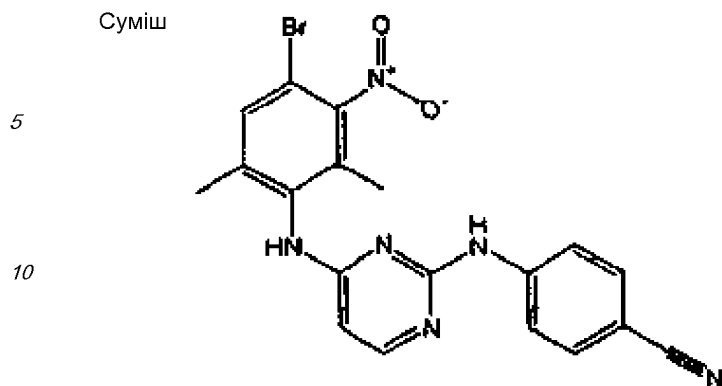
55

60

65

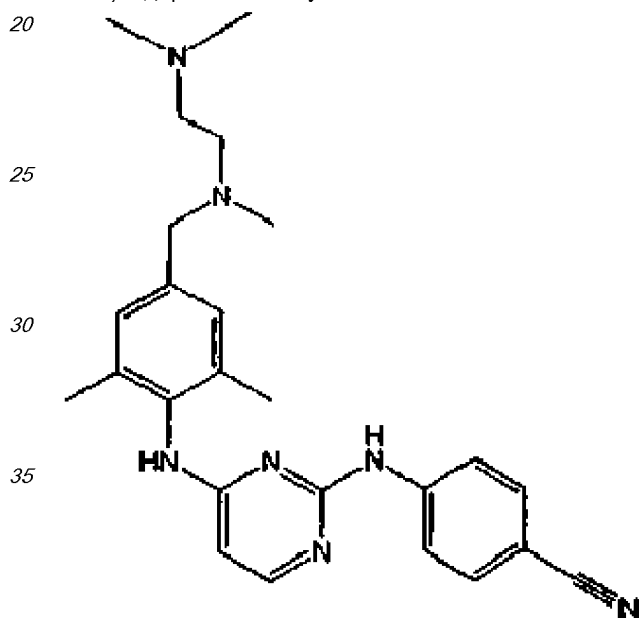
Суміш

(одержана згідно з А3.d) (0,0006моль) та



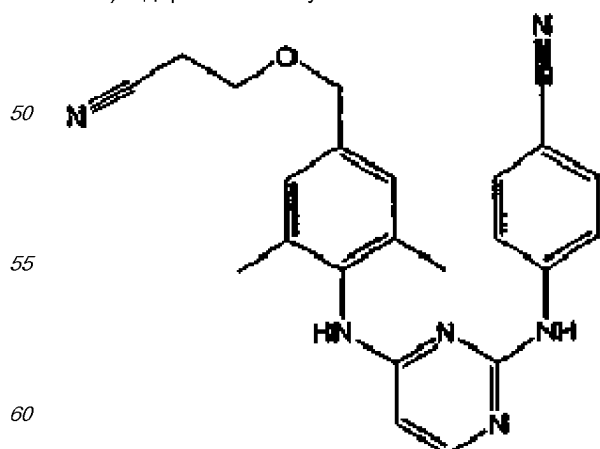
15 тіоморфолін (0,5г) перемішували при 120°C протягом 48 годин, розчиняли у CH_2Cl_2 , і розчинник випарювали. Залишок (0,44г) очищали методом колонкової хроматографії на кремнілі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,06г (20%). Цю фракцію кристалізували із суміші діетиловий ефір/2-пропанон. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,035г сполуки 5.

b) Одержання сполуки 6



45 Суміш проміжної сполуки 15 (див. Таблицю 1) (одержаної згідно з А4.с) (0,000137моль), N,N,N'-триметил-1,2-етандіаміну (2еквів., 0,000275моль) та K_2CO_3 (2еквів., 0,000275моль) у CH_3CN (q.s.) перемішували при 80°C протягом 12 годин. Додавали воду. Дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Розчинник екстрактів випарювали. Залишок очищали методом хроматографії. Отримані фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,006г сполуки 6 (10,16%).

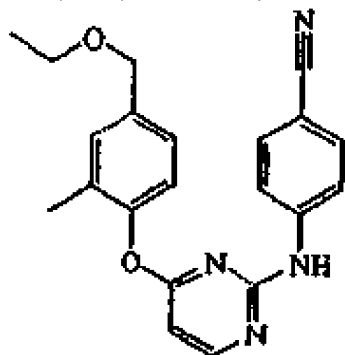
c) Одержання сполуки 7



65 Суміш проміжної сполуки 15 (див. Таблицю 1) (одержаної згідно з А4.с) (0,0005моль) у 3-гідрокси-пропаннітрилі (2мл) перемішували протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40мкм). Дві

фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,034г F2. F2 промивали 3N HCl та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,039г сполуки 7 (18%).

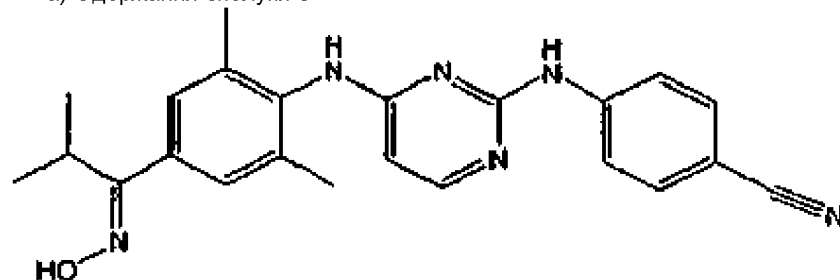
d) Одержання сполуки 105



Суміш проміжної сполуки 50 (одержаної згідно з A4c) (0,001моль), KCN (0,0011моль) та KI (0,00005мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випарювали до сухого стану. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂/H₂O. Дану суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,31г) очищали методом колонкової хроматографії на кремнієвій сорбенті (елюент: циклогексан/EtOAc 70/30; 10мкм). Три фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,044г фракції 1, 0,11г фракції 2 та 0,055г фракції 3. Фракцію 3 кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,046г сполуки 105 (12%) (Тпл. 140°C).

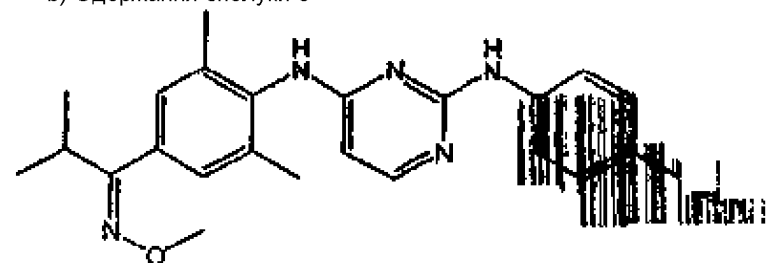
Приклад B5

a) Одержання сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 9 (0,0001моль) та гідроксиламіну (0,0002моль) у EtOH (7мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, виливали у 10% розчин K₂CO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,1г) кристалізували із DIPE/CH₃CN. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,026г сполуки 8.

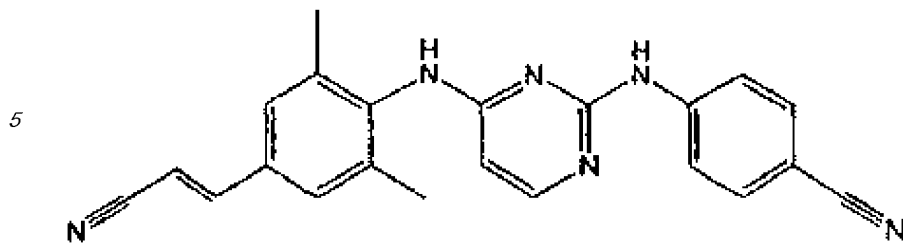
b) Одержання сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 9 (0,0002моль) та О-метилгідроксиламіну (0,0003моль) у EtOH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,13г) очищали методом колонкової хроматографії на кремнієвій сорбенті (елюент: циклогексан/iPrOH/NH₄OH; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,06г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,036г сполуки 9 (34%).

Приклад B6

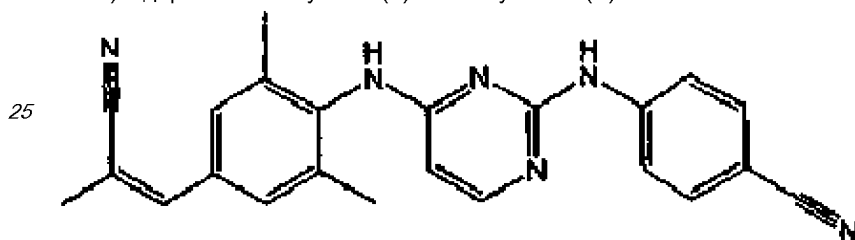
a) Одержання сполук 1 та 10



10 **Сполука 1=(E); Сполука 10=(Z)**

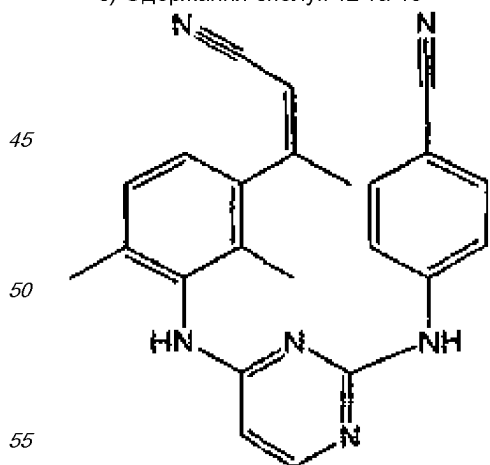
Суміш (ціанометил)трифенілфосфоній хлориду (0,0022моль) та калій трет-бутоксиду (0,0022моль) у THF (7мл) перемішували при 5°C протягом 30 хвилин в атмосфері азоту, потім при 5°C протягом 30 хвилин. Додавали суміш проміжної сполуки 13 (0,0015моль) у THF (7мл). Дану суміш перемішували протягом 8 годин у темноті, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,4г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: толуол/iPrOH/NH₄OH 96/4/0,1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,165г F1 (E/Z=32/68) (30%) та 0,225г F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 кристалізували із суміші CH₃CN/діетиловий ефір. Вихід: 0,036г сполуки 1 (7%). F1 очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: толуол/iPrOH 98/2; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,029г сполуки 10 (5%).

b) Одержання сполуки 11 (Z) та сполуки 103 (E)



30 Калій трет-тербутоксид (0,0196моль) додавали порціями при 5 °C до суміші діетилового ефіру (1-ціаноетил)фосфонової кислоти (0,0196моль) у THF (25мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 13 (0,0130моль) у THF (25мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (5,8г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: толуол/iPrOH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40мкм). Чотири фракції (F1, F2, F3, F4) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,21г F1 (суміш Z/E=90/10), 0,836г F2 (суміш Z/E=57/43), 0,9г F3 та 0,87г F4. F3 кристалізували із DIPE/iPrOH з одержанням 0,7г сполуки 11 (14%). F4 кристалізували із DIPE/iPrOH з одержанням 0,67г сполуки 103 (13%).

c) Одержання сполук 12 та 13

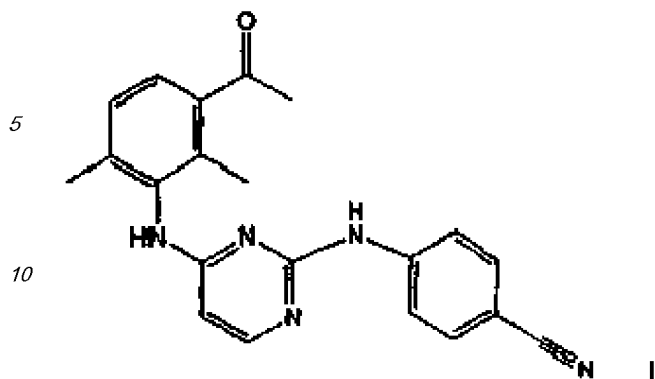


60 **Сполука 12 = (E)**

Сполука 13 = (Z)

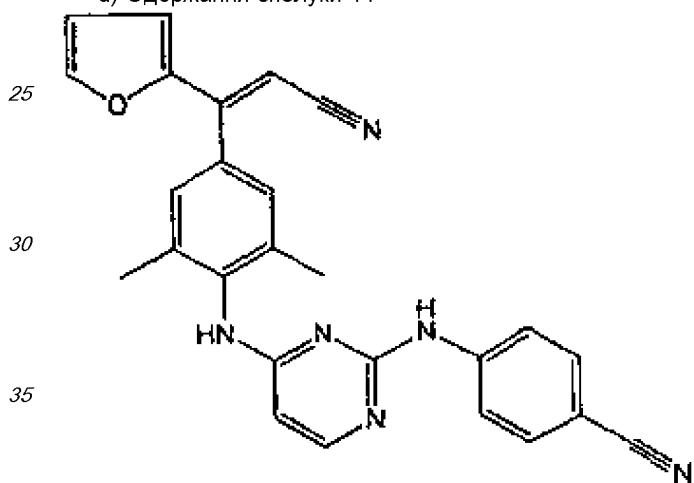
65 Калій трет-бутоксид (0,0008моль) додавали порціями при 5 °C до суміші діетилового ефіру (ціанометил)фосфонової кислоти (0,0005моль) у THF (20мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин

(одержаний згідно з А3.d-1) (0,0005моль) у THF (4мл).

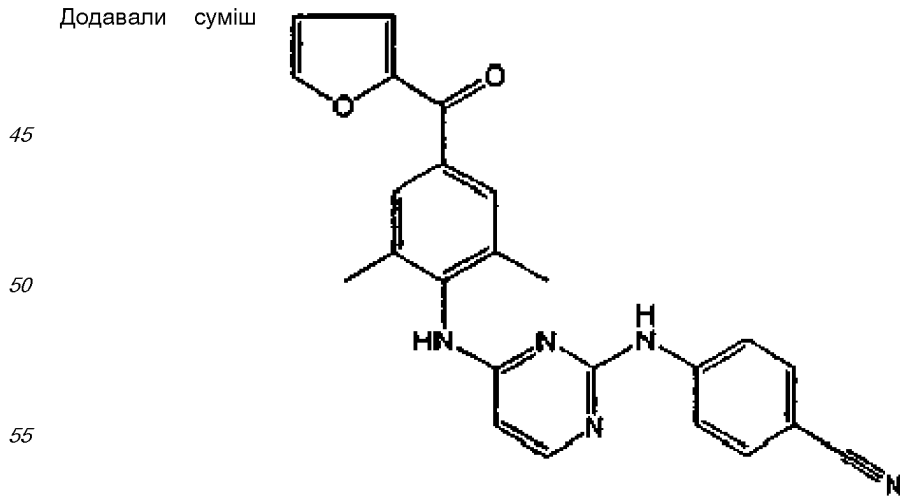


15 Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 0,3г. Дану фракцію очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,21г. Цю фракцію очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: циклогексан/етилацетат 50/50; 10мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,04г F1 та 0,047г F2. F1 висушували при 70°C протягом 2 годин. Вихід: 0,038г сполуки 13 (18%). F2 висушували при 70°C протягом 2 годин. Вихід: 0,041г сполуки 12 (20%).

d) Одержання сполуки 14



40 Калій трет-бутоксид (0,013моль) додавали при 5°C до суміші діетилового ефіру (ціанометил)фосфонової кислоти (0,0013моль) у THF (10мл) в атмосфері азоту, дану суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Додавали суміш (одержану згідно з А3.d-1)



60 (0,0009моль) у THF (10мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,17г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH_2Cl_2 100 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,054г F1 та 0,05г F2. F1 кристалізували із суміші DIPE/ CH_3CN . Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,046г сполуки 14 (12%).

e) Одержання сполуки 15

65

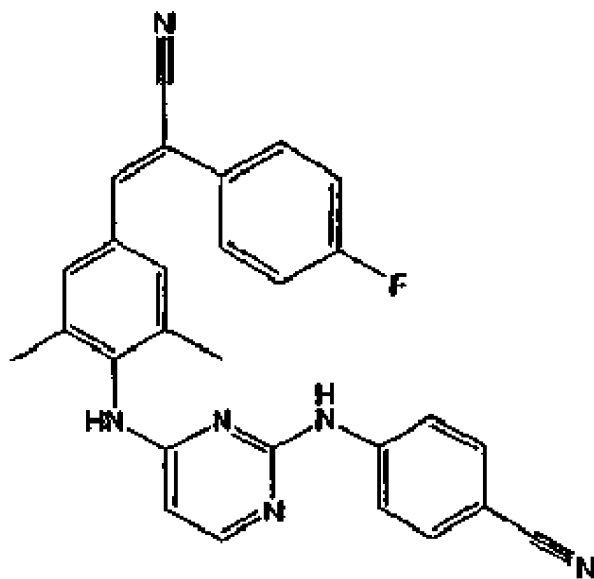
5

10

15

20

25



4-фторобензолацетонітрил (1,2еквів., 0,000175моль) додавали до суміші проміжної сполуки 13 (0,000146моль) у CH_3OH (1мл). При кімнатній температурі додавали $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (1,2еквів., 0,000175моль). Дану суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин, потім виливали на лід-воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Розчинник випарювали. Залишок очищали методом хроматографії. Отримані фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,009г сполуки 15 (13,42%).

f) Одержання сполуки 106

30

35

40

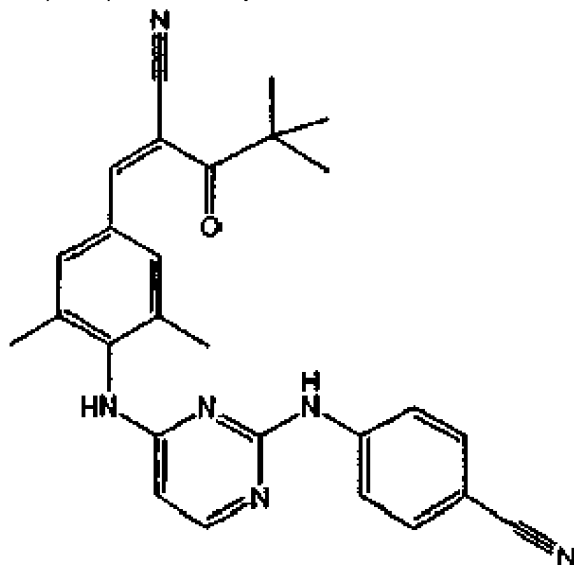
45

50

55

60

65



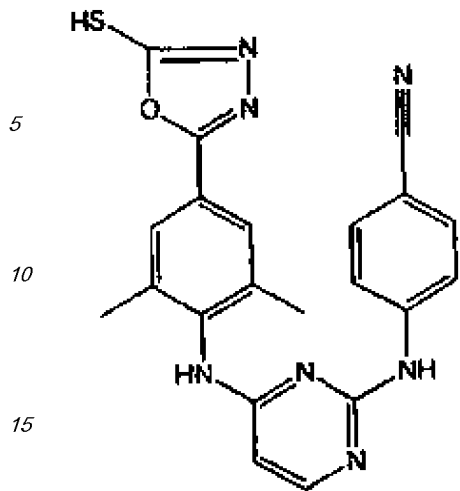
Суміш проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з А5.а) (0,0005моль) та піперидину (0,0005моль) в етанолі (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 4,4-диметил-3-оксо-пентаннітрил (0,0011моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,3г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,2г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,141г сполуки 106 (54%) (Тпл. 193°C).

Приклад В7

Одержання сполуки 16

U A 7 8 2 2 1 C 2

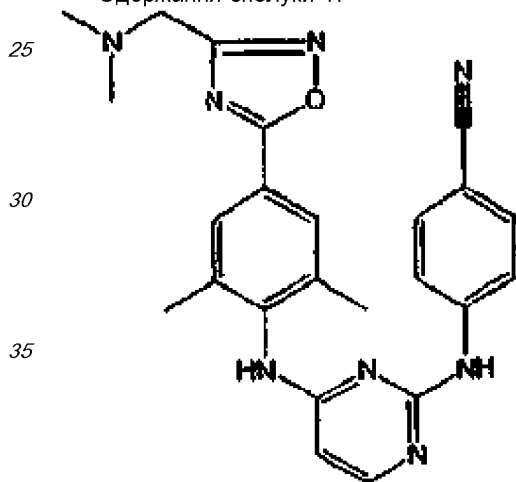
U A 7 8 2 2 1 C 2



20 Суміш проміжної сполуки 14 (0,00005моль) та тіокарбондихлориду (0,001моль) у діоксані (10мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали воду. Дану суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Цю фракцію очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,027г сполуки 16 (95,6%).

Приклад В8

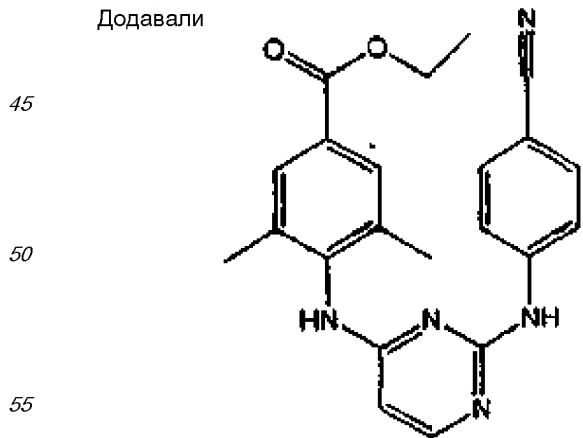
Одержання сполуки 17



40 Суміш NaOCH_3 (0,001моль) та 2-(диметиламіно)-N-гідрокси-етанімідаміду (0,001моль) у EtOH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

Додавали

(одержану згідно з А3.d-1) (0,0005моль). Суміш перемішували

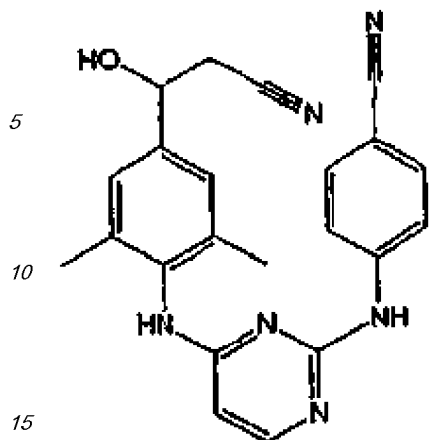


60 та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,07г сполуки 17 (31%).

Приклад В9

Одержання сполуки 18

65



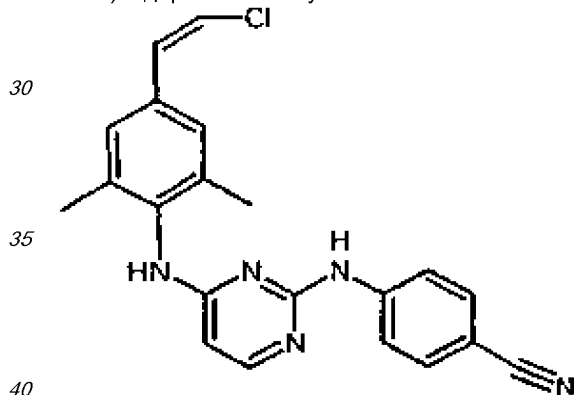
20

25

$n\text{BuLi}$ (0,0038моль) додавали по краплях при -70°C до суміші $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,0038моль) у THF (5мл) в атмосфері азоту. Дану суміш нагрівали до -20°C , перемішували протягом 30 хвилин та знову охолоджували до -70°C . По краплях додавали розчин CH_3CN (0,0038моль) у THF (6мл). Температуру даної суміші підвищували до -20°C , перемішували протягом 1 години, знову охолоджували до -70°C . Додавали суміш проміжної сполуки 13 (0,0009моль) у THF (1мл). Дану суміш перемішували протягом 2 годин, виливали на лід при -30°C та екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,433г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 35-70мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,056г F1 та 0,23г F2 (78%). F1 кристалізували із DIPE/ CH_3CN . Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,036г сполуки 18.

Приклад В9А

а) Одержання сполуки 107



45

50

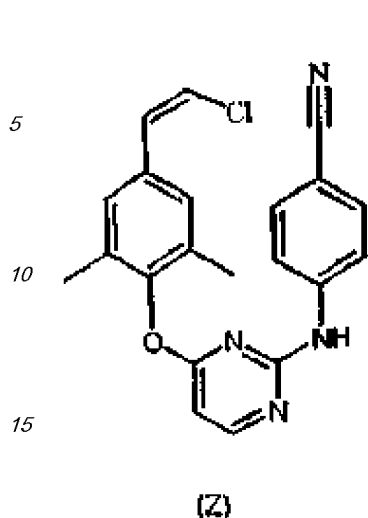
$n\text{BuLi}$ [1,6] (0,0026моль) додавали по краплях при -70°C до суміші проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з А5.а) (0,0008моль) у THF (10мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин (хлорометил)трифенілфосфоній хлориду (0,0026моль) у THF (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,7г) очищали методом колонкової хроматографії на кремнілі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,155г) очищали методом колонкової хроматографії на С18 (елюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{AC}$ 0,5% 60/40). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,051г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,029г сполуки 107 (9%). (Тпл. 250°C).

б) Одержання сполук 108 та 109

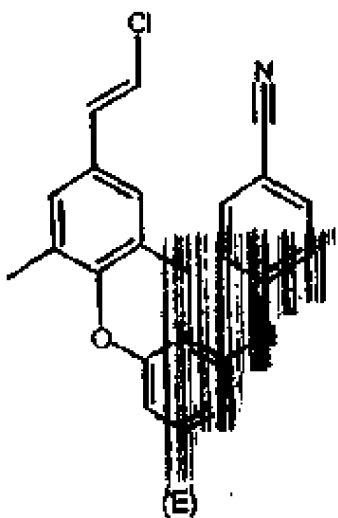
55

60

65



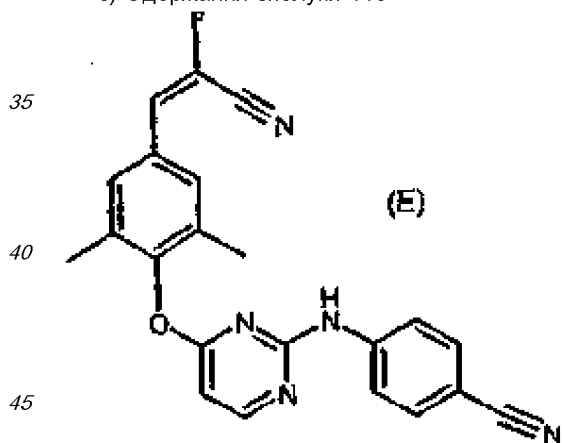
Сполука 108



Сполука 109

20 nBuLi [1,6] (0,00261моль) додавали по краплях при -70°C до суміші (хлорометил)трифенілфосфоній хлориду (0,00261моль) у THF (10мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 30 хвилин. По краплях додавали розчин проміжної сполуки 31 (одержаної згідно з А4.а) (0,00087моль) у THF (5мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,1г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,3г) очищали методом колонкової хроматографії на гіперсилі C18 (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0,5% 70/30). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,097г F1 та 0,085г F2. F1 кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,045г сполуки 108 (14%) (Тпл. 165°C). F2 кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,049г сполуки 109 (15%) (Тпл. 200°C).

с) Одержання сполуки 110

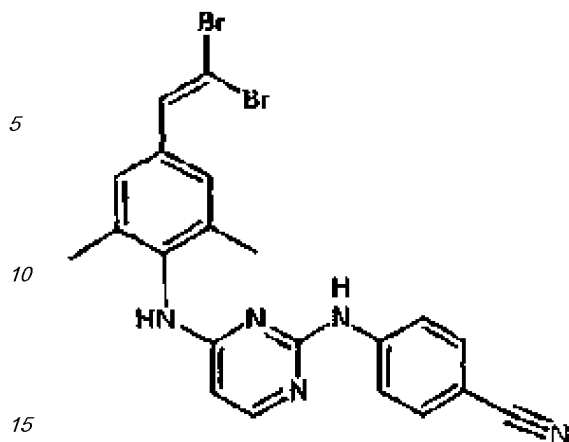


50 nBuLi [1,6] (1,1мл, 0,0017моль) додавали по краплях при -70°C до суміші 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану ($\text{HN}(\text{TMS})_2$ (0,0017моль) у THF (6мл). Дану суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Додавали ціанофторометил (0,0017моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали діетиловий ефір фосфорилхлориду (0,0017моль). Дану суміш перемішували при -70°C протягом 15 хвилин. По краплях додавали nBuLi [1,6] (1,1мл, 0,0017моль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 31 (одержаної згідно з А4.а) (0,0008моль) у THF (4мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5; 15-40мкм). Чотири фракції (F1, F2, F3, F4) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,026г сполуки 110 (8%) (Тпл. 254°C).

d) Одержання сполуки 111

60

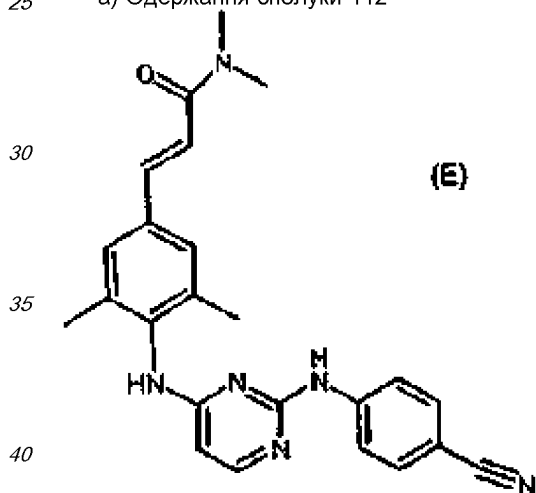
65



20 Розчин $(\text{CuCl})_2$ (0,00015моль) у водному NH_3 (500мл) додавали до суміші проміжної сполуки 21 (одержаної згідно з А5.б) (0,0014моль) у DMSO (1мл). При 0°C додавали розчин CBr_4 (0,0044моль) у DMSO (1,5мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали на лід та фільтрували. Органічний шар промивали CH_2Cl_2 , осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (2,73г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 99/1; 15-40мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,007г фракції 1 та 0,11г фракції 2. Фракцію 2 кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,075г сполуки 111 (Тпл. 223°C).

Приклад В9В

25 а) Одержання сполуки 112



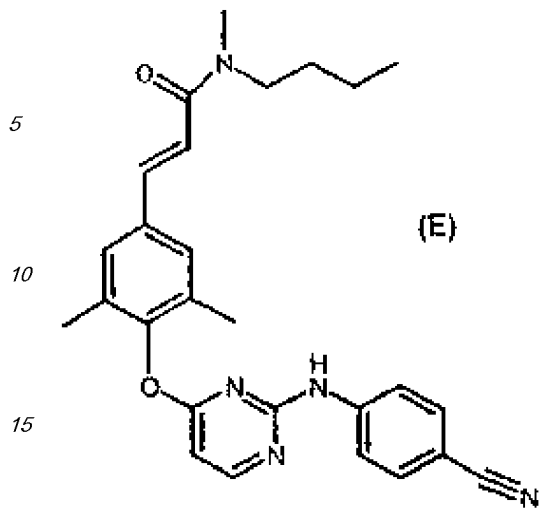
45 Суміш проміжної сполуки 23 (0,0005моль), 1-гідроксибензотріазолу (0,0007моль) та EDCI (0,0007моль) у CH_2Cl_2 (10мл) та THF (2мл) піддавали перемішуванню. Додавали розчин $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0,0006моль) та Et_3N (0,0005моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 90/10; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,124г (58%). Цю фракцію очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,045г сполуки 112 (21%) (Тпл. $>264^\circ\text{C}$).

50 б) Одержання сполуки 113

55

60

65

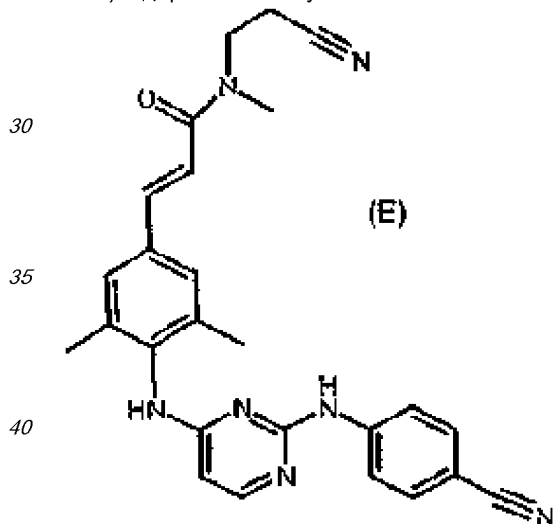


20

25

Суміш проміжної сполуки 57 (одержаної згідно з А7.б) (0,0002моль), 1-гідроксибензотріазолу (0,0003моль) та EDCI (0,0003моль) у CH_2Cl_2 (10мл) піддавали перемішуванню. Додавали N-метил-1-бутанамін [CAS 110-68-9] (0,0002моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 0,149г. Цю фракцію очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 90/10; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,065г. Цю фракцію розчиняли у DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,035г сполуки 113 (30%) (Тпл. 212°C).

с) Одержання сполуки 114



45

50

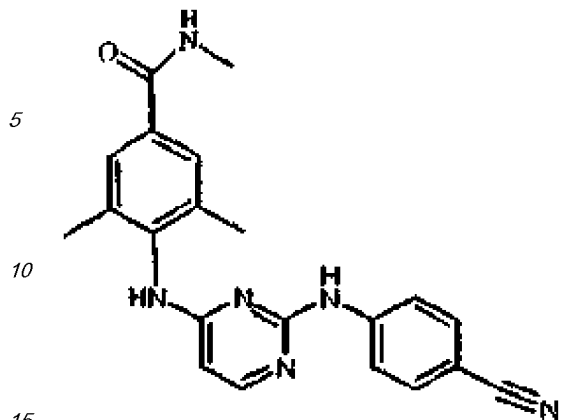
Суміш проміжної сполуки 23 (одержаної згідно з А7.а) (0,0005моль), 1-гідроксибензотріазолу (0,0007моль) та EDCI (0,0007моль) у CH_2Cl_2 (10мл) та THF (2мл) піддавали перемішуванню. Додавали 3-(метиламіно)пропаннітрил (0,0006моль). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 90/10; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,068г. Цю фракцію кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,032г сполуки 114 (14%) (Тпл. 168°C).

d) Одержання сполуки 115

55

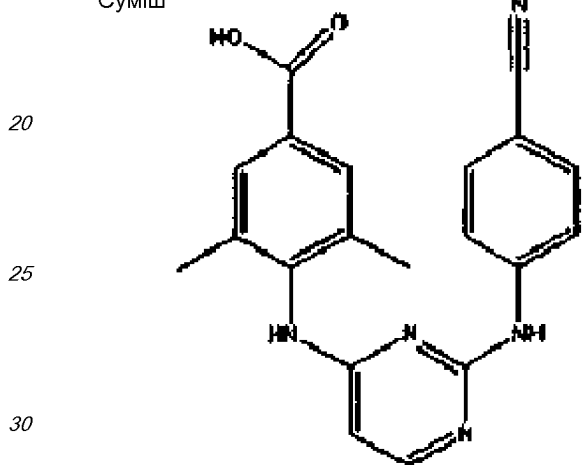
60

65



Суміш

(0,000195моль) та метиламіну (2еквів., 0,000390моль) у THF

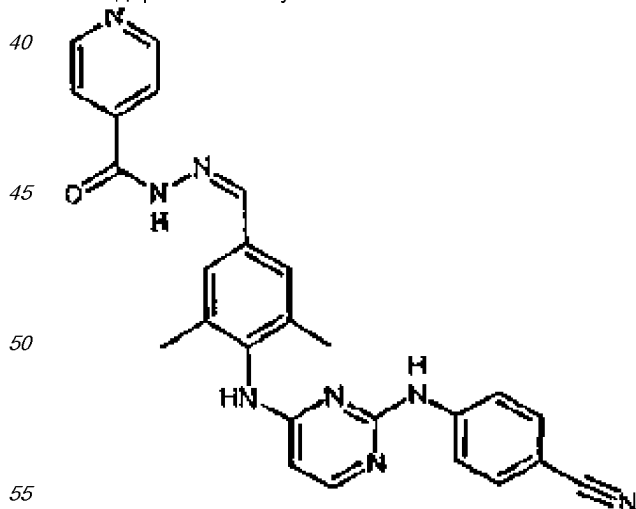


35

(5мл) та Et_3N (0,054мл) перемішували при кімнатній температурі. Додавали EDCI (2еквів., 0,000390моль) та 1-гідроксибензотріазол (2еквів., 0,000390моль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин та розчиняли у H_2O . Органічний шар відокремлювали, сушили, фільтрували, і розчинник випарювали. Даний продукт виділяли та очищали методом колонкової хроматографії. Вихід: 0,026г сполуки 115 (17,92%).

Приклад В9С

Одержання сполуки 116



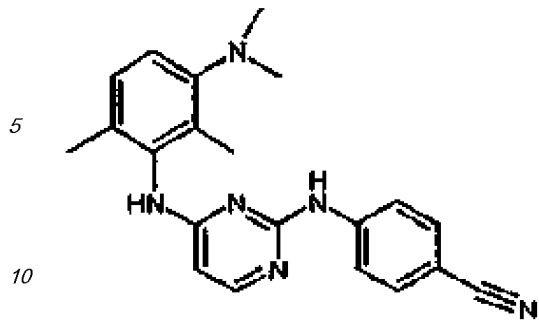
60

Суміш проміжної сполуки 13 (одержаної згідно з А5.а) (0,000291моль) та гідрозид ізонікотинової кислоти (2,5еквів., 0,000728моль) в етанолі (1мл) та CH_2Cl_2 (2мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинник випарювали до сухого стану. Залишок очищали методом хроматографії. Вихід: 0,033г сполуки 116 (24,50%).

Приклад В9D

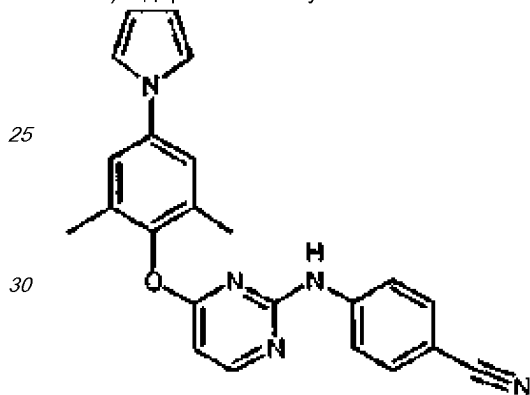
а) Одержання сполуки 117

65



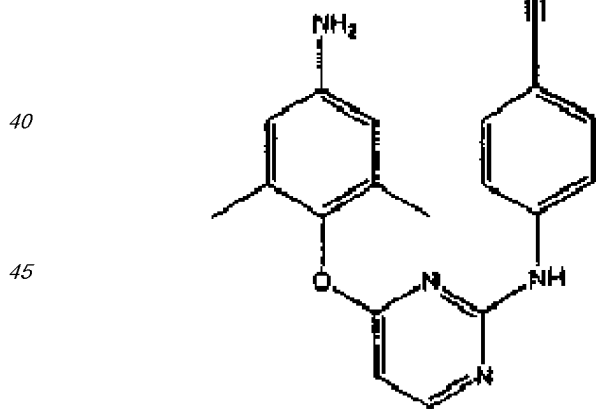
15 Натрій ціаноборогідрид (0,0024моль) додавали при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 26 (одержаної згідно з А9) (0,0008моль) у формальдегіді (0,5мл) та CH_3CN (20мл) в атмосфері азоту. Додавали оцтову кислоту (0,5мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали у $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 10% та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,3г) очищали методом колонкової хроматографії на гіперсолі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,08г. Цю фракцію кристалізували із суміші 2-пропанон/діетиловий ефір. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,012г сполуки 117 (5%) (Тпл. 132°C).

20 b) Одержання сполуки 118



35 Суміш

(одержану згідно з А9) (0,0015моль) та

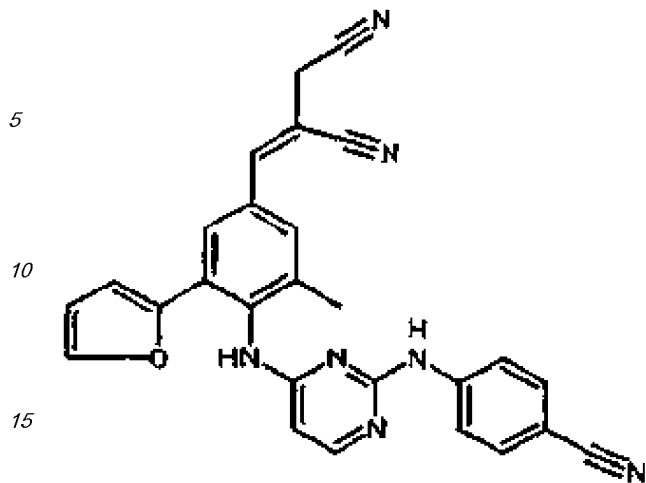


55 тетрагідро-2,5-диметоксифуран (0,0077моль) (0,0077моль) в оцтовій кислоті (10мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім виливали у льодяну воду та K_2CO_3 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ EtOAc 95/5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,23г. Цю фракцію кристалізували із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,075г. Цю фракцію кристалізували знову із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,027г сполуки 118 (5%).

Приклад В9Е

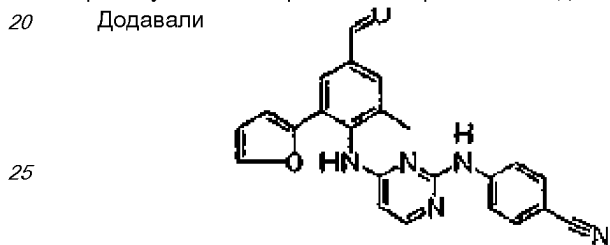
60 а) Одержання сполуки 119

65



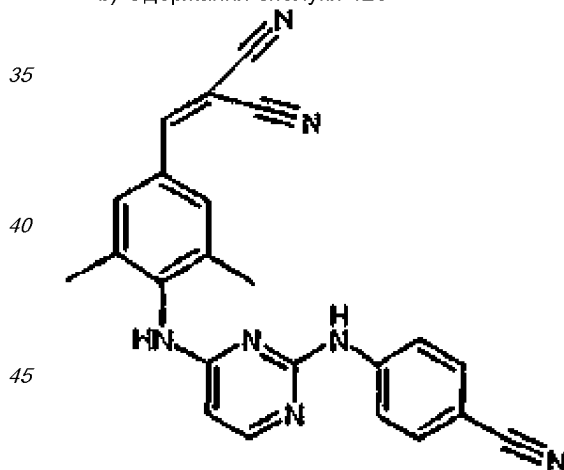
Трибутилфосфін (0,0015моль) додавали до суміші бут-2-ендинітрилу (0,0015моль) у THF (8мл). Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

20 Додавали (одержану згідно з А5.а) (0,0005моль). Дану суміш



перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO_4), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,618г) очищали методом колонкової хроматографії на кремнілі (елюент: CH_2Cl_2 100; 10мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,03г сполуки 119 (13%).

b) Одержання сполуки 120



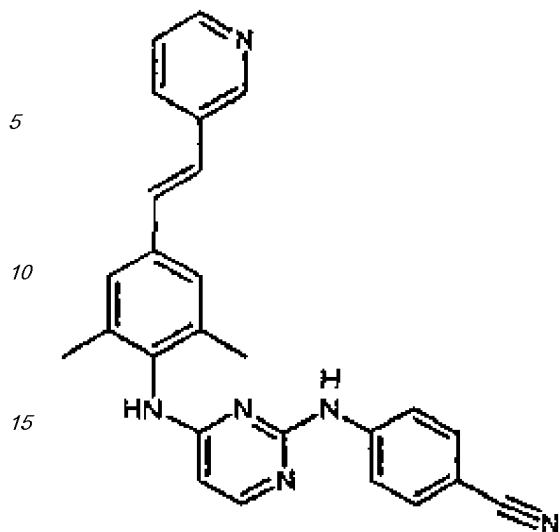
50 Проміжну сполуку 13 (одержану згідно з А5.а) (0,002моль) додавали до суміші пропандинітрилу (0,004моль) та піперидину (0,004моль) в етанолі (10мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,6г сполуки 120.

Приклад В9F

55 Одержання сполуки 122

60

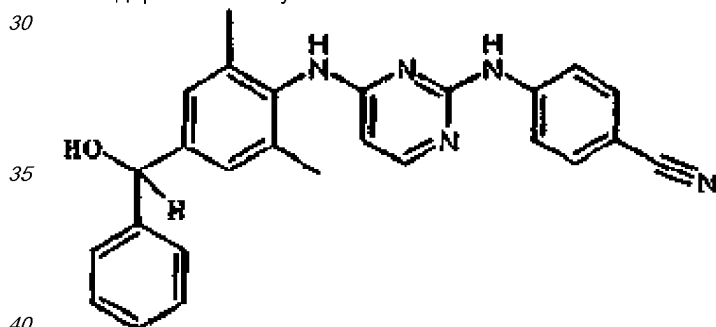
65



20 nBuLi [1,6M] (0,0016моль) додавали по краплях при -78°C до суміші проміжної сполуки 27 (одержаної згідно з А10) (0,0004моль) у THF (10мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, потім повертали до кімнатної температури, перемішували протягом 30 хвилин та охолоджували до -78 °С. Додавали розчин 2-піридинкарбосальдегіду (0,0004моль) у THF (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, виливали на лід та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,32г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 10мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,021г сполуки 122 (10,4%) (Тпл. 120°C).

Приклад В10

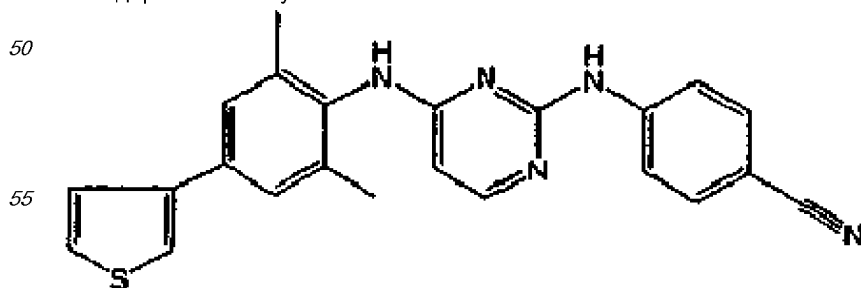
Одержання сполуки 20



45 NaBH₄ (0,0015моль) додавали порціями при 5°C до суміші сполуки 19 (див. Таблицю 3) (одержаної згідно з В1) (0,0014моль) у CH₃OH (15мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,15г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,068г, 12%) кристалізували із DIPE. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,032г сполуки 20.

Приклад В11

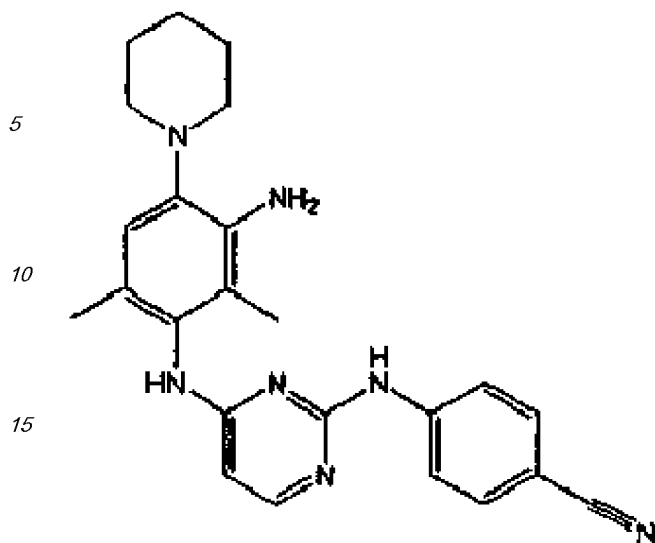
Одержання сполуки 21



60 Суміш сполуки 2 (див. Таблицю 3) (0,0002моль), 3-тієнілборонової кислоти (0,0005моль), Pd(PPh₃)₄ (0,00002моль) та Na₂CO₃ (0,0007моль) у DME (3мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником у герметизованій трубці протягом 3 годин. Додавали воду Дану суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,04г сполуки 21 (40%).

65 Приклад В12

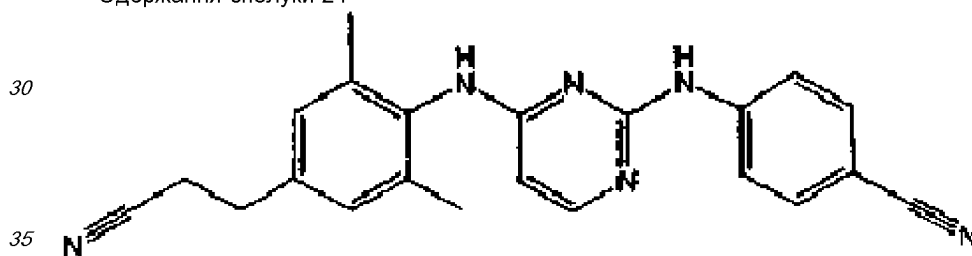
Одержання сполуки 23



20 Суміш сполуки 22 (див. Таблицю 3) (одержаної згідно з В4.а) (0,0002моль) та нікелю Рені (0,1г) у CH_3OH (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин в атмосфері водню під тиском 2бар, потім фільтрували через целіт. Целіт промивали CH_3OH . Фільтрат випарювали. Вихід: 0,48г. Дану фракцію очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,13г F1 та 0,13г F2. F2 кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,09г сполуки 23 (20%).

25 Приклад В13

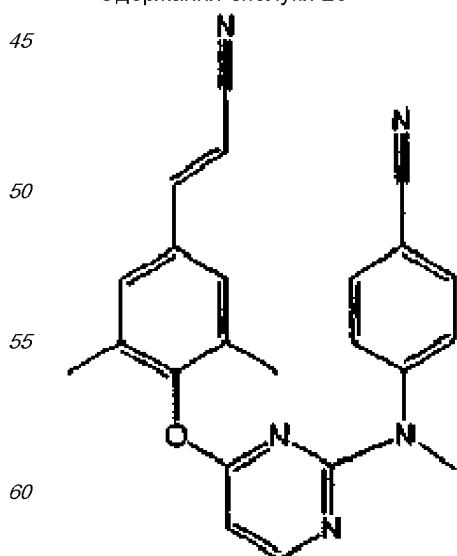
Одержання сполуки 24



40 Суміш сполуки 1 (0,0004моль) та Pd/C (0,07г) у CH_3OH (10мл) піддавали гідруванню при кімнатній температурі протягом 5 годин в атмосфері водню під тиском 3бар, потім фільтрували через целіт, промивали CH_2Cl_2 , і розчинник випарювали до сухого стану. Залишок кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Залишок (0,7г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ від 100/0 до 99/1; 5мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Залишок (0,06г) кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,04г сполуки 24 (27%).

45 Приклад В14

Одержання сполуки 26

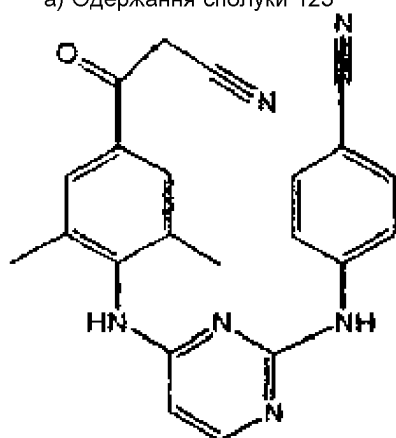


65 NaH 60% (0,0004моль) додавали при кімнатній температурі до суміші сполуки 25 (див. Таблицю 4) (одержаної згідно з В6.с) (0,0004моль) у THF (30мл). Дану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали розчин ICH_3 (0,0004моль) у THF (30мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин, потім охолоджували, виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, осушували

(MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,12г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,049г сполуки 26 (32%).

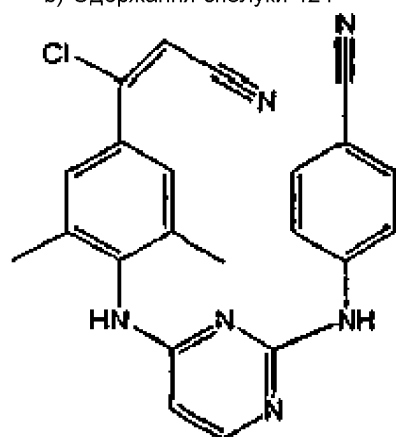
Приклад В15

а) Одержання сполуки 123



Реагент Джонса (0,0056моль) додавали при 5°C до суміші сполуки 18 (одержаної згідно з В9) (0,0029моль) у 2-пропаноні (20мл) в атмосфері азоту. Дану суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин, потім виливали у воду, що була підлужована NaHCO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (1,5г) очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40мкм). Дві фракції (F1, F2) збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,122г F1 (11%) та 0,19г F2 (17%). F2 кристалізували із DIPE. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 0,034г сполуки 123 (Тпл. 150°C).

б) Одержання сполуки 124



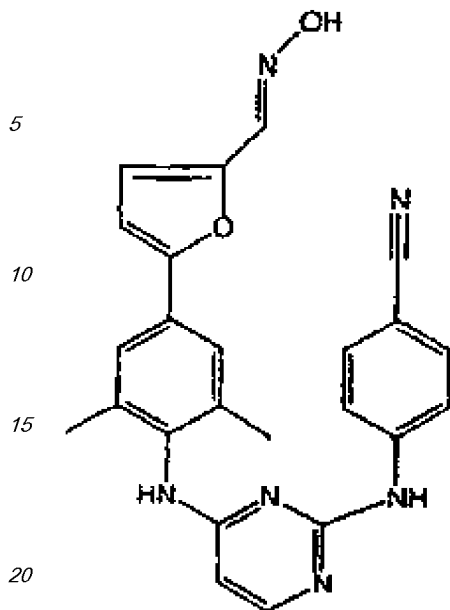
Суміш сполуки 123 (0,0005моль) у POCl₃ (1,5мл) перемішували при 80°C протягом 24 годин, виливали на лід та K₂CO₃ 10% і екстрагували CH₂Cl₂/CH₃OH. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,14г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10мкм). Чисті фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,026г сполуки 124.

Приклад В16

а) Одержання сполуки 125

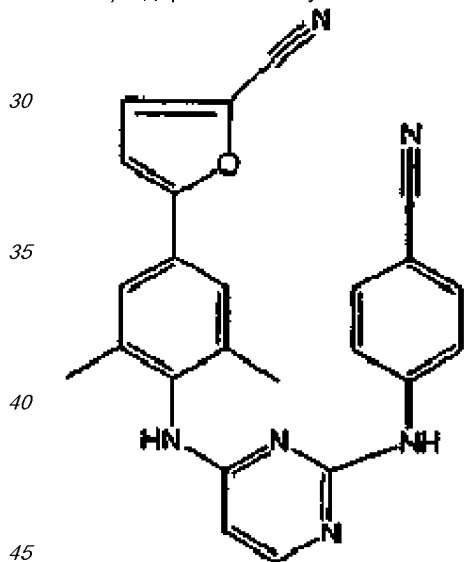
U A 7 8 2 2 1 C 2

U A 7 8 2 2 1 C 2



25 NaOH 5N (2мл) додавали по краплях при 50°C до суміші сполуки 104 (див. Таблицю 3) (одержаної згідно з В2.с) (0,0003моль) та NH₂OH, HCl (0,0004моль) в етанолі (10мл). Дану суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Дві третини даної суміші випарювали. Суміш виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали K₂CO₃ 10%, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Вихід: 0,21г сполуки 125.

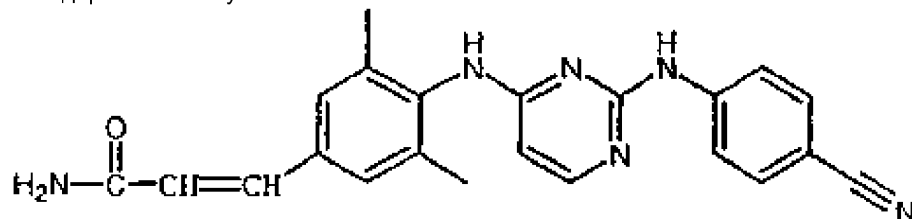
b) Одержання сполуки 126



50 1,1'-карбонілдімідазол (0,0012моль) додавали до суміші сполуки 125 (0,0003моль) у THF (20мл). Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, виливали у воду та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлювали, осушували (MgSO₄), фільтрували, і розчинник випарювали. Залишок (0,17г) очищали методом колонкової хроматографії на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 10мкм). Дві фракції збирали, і розчинник випарювали. Вихід: 0,035г фракції 1 та 0,05г фракції 2. Обидві фракції змішували та кристалізували із діетилового ефіру. Осад відфільтрували та висушували. Вихід: 0,05г сполуки 126 (38%) (Тпл. >260°C).

Приклад В17

Одержання сполуки 253



(E)

65 а) 2,53мл ацетонітрилу, 0,056г (0,253ммоль) Pd(OAc)₂ та 0,154г (0,506ммоль) тріс(2-метилфеніл)фосфіну

завантажували у 100мл колбу в атмосфері азоту, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. До даної суміші додавали 1г (2,53ммоль) проміжної сполуки 58, 0,51мл (3,8ммоль) N,N-діетилетанаміну та 0,36г (5,06ммоль) акриламід. Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником (80°C) протягом 5 днів з одержанням 28% сполуки 253.

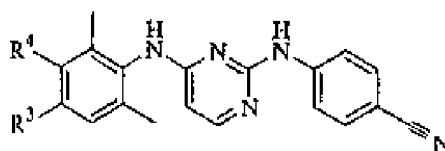
б) У 100мл колбу в атмосфері азоту вводили 0,8г (4,33ммоль; 1еквів.) проміжної сполуки 3а (Е), 1г (4,33ммоль; 1еквів.) проміжної сполуки 5 та 16мл 2-пропанолу. До даної суміші додавали 0,72мл 6N HCl у 2-пропанолі. Дану суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 72 годин і потім охолоджували з одержанням солі хлористоводневої кислоти сполуки 253, тобто сполуки 254.

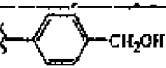
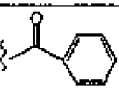
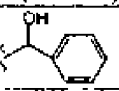
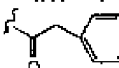
Сполука 254 може бути перетворена у вільну основу згідно з відомими у даній галузі методологіями (див. також Приклад В1А).

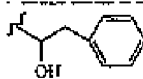
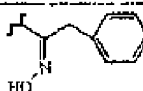

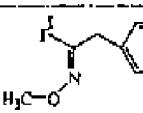
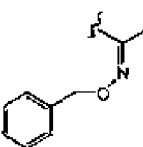

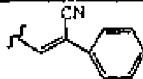
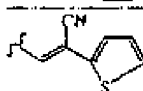
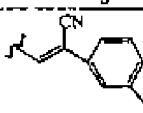
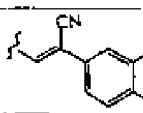
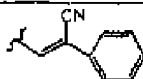

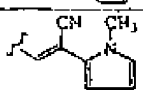
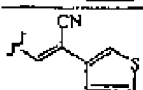
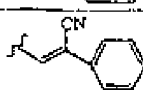
Сполука 253 може бути перетворена у сполуку 1 згідно зі способом, що описаний вище у Прикладі А 1с)у).

Наступні Таблиці 3, 4 та 5 дають перелік сполук формули (I), що одержані згідно з одним із вищенаведених прикладів (Приклад No).

Таблиця 3



Сполука No	Приклад No	R ¹	R ²	Фізичні дані Тпл. °C / (MH ⁺)*
2	B2a	2- бензофураніл	H	Тпл. > 240
21	B11	3- тієніл	H	тпр. 220
3	B2b	2- фураніл	H	тпр. 228
28	B2a	2- тієніл	H	тпр. 235
29	B2a	феніл	H	тпр. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	тпр. 245, (E)
30	B2a	2,4- дихлорофеніл	H	(460)
31	B2a	2- бензо [b] тієніл	H	(448)
32	B2a	1- нафталеніл	H	(442)
33	B2a	3- хлорофеніл	H	(426)
34	B2a	3- етилфеніл	H	(434)
35	B2a	3- метилфеніл	H	(406)
36	B2a	2- нафталеніл	H	(442)
37	B2a	4- хлорофеніл	H	(426)
38	B2a	4- метоксифеніл	H	(422)
39	B2a	4- метилтіофеніл	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	тпр. 220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	тпр. 156
20	B10		H	тпр. 205
27	B1		H	Тпл. 193

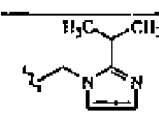
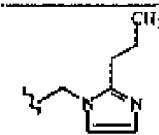
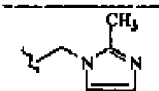
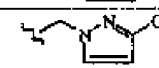
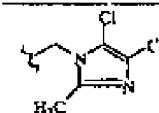
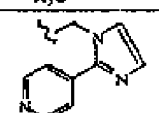
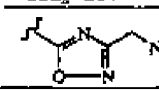

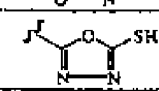
Сполука №	Приклад №.	R ³	R ⁴	Фізичні дані Тпл. °C / (MH+)*
41	B10		H	Тпл. 200
42	B5a		H	тпр. 155
43	B4b		H	тпр. 110
44	B5b		H	тпр. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	тпр. 135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	II	тпр. 185
46	B5b		H	тпр. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	тпр. 150
48	B4b		H	Тпл. 85
15	B6c		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6c		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		II	(449)
56	B6c		H	(521)

U A 7 8 2 2 1 C 2


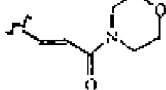
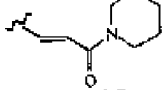

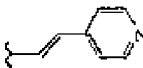
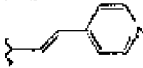
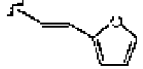
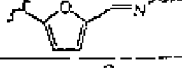


U A 7 8 2 2 1 C 2

Сполука No	Приклад No.	R ¹	R ⁴	Фізичні дані Тпа. °C/ (MH ⁺)*
57	B6e		H	(457)
6	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(412)

Сполука No.	Приклад No.	R ¹	R ¹	Фізичні дані Тпл. °C / (MH+)*
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 105
81	B1		H	mp. 240
82	B10		H	mp. 170
24	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 208
83	B8		H	mp. >250°C
14	B6d		H	mp. 158
84	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	mp. 224°C (E)
18	B9	-CH(OH)-CH ₂ -CN	H	mp. 252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)

Сполука No.	Приклад No.	R ³	R ⁴	Фізичні дані Тпл. °C / (MH+)*
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	mp. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	mp. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	mp. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	mp. 110°C
97	B8		H	mp. 240°C
16	B7		H	mp. >250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. >260
5	B4a	4- тіоморфолініл	-NO ₂	mp. 268
98	B4a	4- морфолініл	-NO ₂	mp. 210
22	B4a	1- піперидиніл	-NO ₂	mp. 252
23	B12	1- піперидиніл	-NH ₂	mp. 262
12'	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	mp. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	mp. 150°C

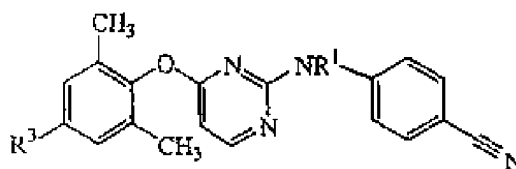
Сполука №.	Приклад №.	R ³	R ¹	Фізичні дані Тпл. °C/ (MH+)*
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂) ₂	H	mp. 238°C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	mp. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), mp. 193°C
145	B9F		H	(E), mp. 229°C
146	B9F		H	(E), mp. 229°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(E), mp. 173°C
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), mp. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(E), mp. 132°C
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), mp. 132°C
151	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z), mp. 246°C

Сполука No.	Приклад No.	R ¹	R ⁴	Фізичні дані Тпл. °C / (MII+)*
152	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E), mp. 201°C
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	mp. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), mp. >264°C
155	B9Bc		H	(E), mp. 156°C
156	B9Bc		H	(E), mp. 168°C
157	B9Bc		H	(E), mp. >265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), mp. >260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CN	H	(E), mp. 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), mp. 249°C
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), mp. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), mp. 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) ₂	H	mp. 223°C
122	B9F		H	(E), mp. 120°C
162	B9F		H	(E), mp. >260°C
163	B9F		H	mp. 128°C
164	B9FF		H	mp. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	mp. 112°C



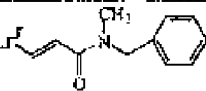
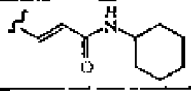
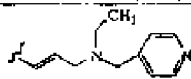
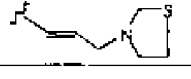

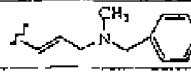
Сполука No.	Приклад No.	R ³	R ⁴	Фізичні дані Тпл. °C / (MH ⁺)*
166	B9F		H	mp. 194°C
167	B9F		H	mp. 191°C
126	B16b		H	mp. >260°C
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	mp. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	mp. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

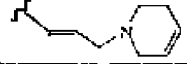
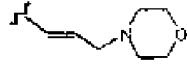

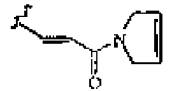
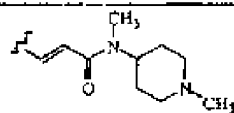

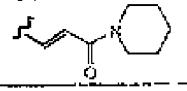
* (MH⁺) відповідає масі протонованої сполуки; вона визначалась за допомогою мікромас-спектрометра, обладнаного електророзпилювальним зондом з квадрупольним аналізатором

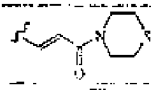
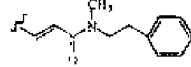
Таблиця 4



Сполука No.	Приклад No.	R ³	R ¹	Фізичні дані Тпл. °C / (MH ⁺)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	mp. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	mp. 184°C
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 172 °C
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 224°C
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	mp. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 172°C
170	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	mp. 158°C

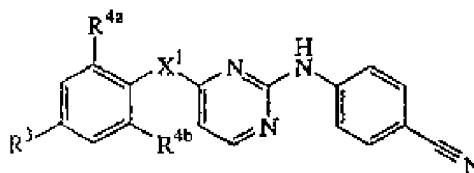
Сполука No.	Приклад No.	R ¹	R'	Фізичні дані Тпл.°C / (MH+)*
173	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	mp. 196°C
174	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH=N-CN	H	mp. 254°C
175	B14	2-фураніл	CH ₃	mp. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH ₃	mp. 188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), mp. 169°C
110	B9Ac	-CH=C(F)-CN	H	(E), mp. 254°C
178	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-циклопропіл	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E)(458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	(E)(442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E)(439)
186	B9Bc		H	(E)(468)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E)(471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂ -CH ₃	H	(E)(472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(E)(414)
190	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E)(444)
191	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(E)(428)
192	B4b		H	(E)(491)
193	B4b		H	(E)(444)
194	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E)(439)
195			H	(E)(483)
196	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E)(488)
197	B4b		H	(E)(476)
198	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E)(428)

Сполука No.	Прим. No.	R ³	R ¹	Фізичні дані Тпл.°C / (MH ⁺) [*]
199	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E)(485)
200	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₃	H	(E)(414)
201	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E)(456)
202	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E)(442)
203	B4b		H	(E)(438)
204	B4b		H	(E)(442)
205	B4b		H	(E)(455)
206	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(benzy)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E)(533)
207	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E)(457)
208	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(изопропил) ₂	H	(E)(456)
121	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-NH ₂	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), mp. 116°C
210	B9Bb		H	(E), mp. 254°C
211	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	(E), mp. 222°C
212	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E), mp. 198°C
213	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
214	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E), mp. 204°C
215	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), mp. 211°C
216	B9Bc		H	(E), mp. 246°C
217	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), mp. 226°C
218	B9Bc		H	(E), mp. 196°C
219	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), mp. 225°C
220	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z), mp. 195°C
109	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(E), mp. 200°C
108	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(Z), mp. 165°C
221	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₃	H	(E), mp. 260°C
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), mp. 158°C


Сполука No.	Прикл. No.	R ³	R ¹	Фізичні дані Тпл.°C / (МН+)*
223	B9Bb		H	(E), mp. 208°C
224	B9Bb		H	(E), mp. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), mp. 212°C
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	mp. 154°C
226	B2a	2-фураніл	H	mp. 162°C

* (МН⁺) відповідає масі протонованої сполуки; вона визначалась за допомогою мікромас-спектрометра, обладнаного електророзпилювальним зондом з квадрупольним аналізатором

Таблиця 5



Спол. No.	Прикл. No.	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Фізичні дані Тпл.°C
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	mp. 186°C
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	mp. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	mp. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	mp. 150°C
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 234°C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	mp. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 214°C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	mp. 199°C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	mp. 195°C
236	B13	-CH ₂ -CH(Cl)-CN	CH ₃	H	-O-	mp. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), mp. >264°C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-фураніл	-NH	(E) mp. 175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-фураніл	-NH	

Спол. No.	Прикл. No.	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Фізичні дані Тпл. °C
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	mp. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	mp. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	ізопропіл	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), mp. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), mp. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	mp. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), mp. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	mp. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	mp. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	mp. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	mp. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), mp. 258°C

С. Фармакологічний приклад

Фармакологічну активність сполук даного винаходу вивчали з використанням наступного випробування.

Для *in vitro* оцінки анти-ВІЛ агентів була застосована швидка, чутлива і автоматизована процедура аналізу. Клітинною лінією-мішенню слугувала ВІЛ-1 трансформована Т4-клітинна лінія, МТ-4, котра, як було показано попередньо [Koynagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985], є високочутливою та толерантною щодо ВІЛ інфекції. Як кінцева точка використовувалося інгібування ВІЛ-індукованого цитопатичного ефекту. Життєздатність ВІЛ-інфікованих клітин і клітин з симульованим інфікуванням оцінювали у спектрофотометричний спосіб шляхом *in situ* відновлення 3-(4,5-диметиліазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій броміду (МТТ). 50% цитотоксична концентрація (CC₅₀ у М) визначалась як така концентрація даної сполуки, що знижувала оптичну густину контрольної проби з симульованим інфікуванням на 50%. Відсоток захисту, що досягався за допомогою даної сполуки у ВІЛ-інфікованих клітинах, обчислювали за наступною формулою:

$$\frac{OD_{T\text{ HIV}} - OD_{C\text{ HIV}}}{OD_{C\text{ MOCK}} - OD_{C\text{ HIV}}} \cdot 100\%$$

де (OD_T)_{HIV} являє собою оптичну густину, що вимірювалась при даній концентрації випробувані сполуки у ВІЛ інфікованих клітинах; (OD_C)_{HIV} являє собою оптичну густину, що вимірювалась для контрольних необроблених ВІЛ-інфікованих клітин; (OD_C)_{МОСК} являє собою оптичну густину, що вимірювалась для контрольних необроблених клітин із симульованим інфікуванням усі значення оптичних густин були визначені при 540нм. Дозу, при якій досягається 50% захист згідно з вищенаведеною формулою, визначали як 50% інгібіторну концентрацію (IC₅₀ у М). Відношення CC₅₀ до IC₅₀ визначали як індекс селективності (SI).

У Таблиці 6 нижче подано перелік величин pIC₅₀ (-logIC₅₀), pCC₅₀ (-logCC₅₀) та pSI (pCC₅₀ - pIC₅₀) для сікиук формули (I). Наприклад, сполука з величиною IC₅₀ 10⁻⁹М, тобто pIC₅₀=9, і CC₅₀ 10⁻⁵М, тобто pCC₅₀=5, має SI 10⁻⁵М/10⁻⁹М=10000, тобто pSI 5-9=-4.

Сполука No	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
233	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	-80-	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1

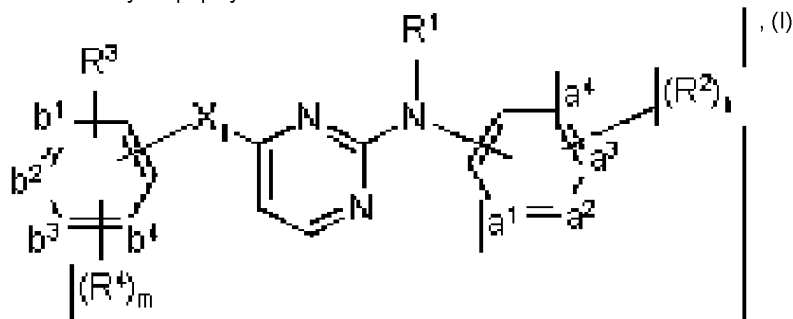
5

Формула винаходу

1. Сполука формули

10

15



20

N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та її стереохімічно ізомерна форма, де $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ означає бівалентний радикал формули

25

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- N=CH-N=CH- (a-3);
- N=CH-CH=N- (a-4);
- N=N-CH=CH- (a-5);

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ означає бівалентний радикал формули

30

- CH=CH-CH=CH- (b-1);
- N=CH-CH=CH- (b-2);
- N=CH-N=CH- (b-3);
- N=CH-CH=N- (b-4);
- N=N-CH=CH- (b-5);

35

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

m дорівнює 1, 2, 3; та у випадку, коли $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є (b-1), m може також дорівнювати 4;

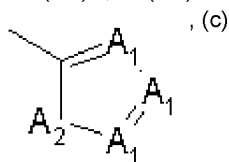
40

R^1 означає водень; арил; форміл; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкіл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл; C_{1-6} алкіл, заміщений формілом, C_{1-6} алкілкарбонілом, C_{1-6} алкілоксикарбонілом, C_{1-6} алкілкарбонілокси; C_{1-6} алкілокси- C_{1-6} алкілкарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілоксикарбонілом;

45

кожен R^2 означає, незалежно, гідроксигрупу, атом галогену, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений ціаногрупою або $-C(=O)R^6$, C_{3-7} циклоалкіл, C_{2-6} алкеніл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою, C_{2-6} алкініл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю атомів галогену або ціаногрупою, C_{1-6} алкілоксикарбоніл, карбоксил, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, полігалогенметил, полігалогенметилтіогрупу, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$ або радикал формули

50



де кожна A_1 незалежно є N, CH або CR^6 ;

55

та A_2 є NH, O, S або NR^6 ;

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

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

60

R^3 є NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{2-6} алкіл, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом; C_{1-6} алкіл, заміщений NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 , де 2 атоми водню, приєднані до того самого атома вуглецю, замінені C_{1-4} алкандіілом; C_{1-6} алкіл, заміщений гідроксигрупою та другим замісником, вибраним із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або

65

5 R⁷; -C(=O)-C₁₋₆алкіл або R⁷; C₁₋₆алкілоксіC₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₂₋₆алкеніл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, ціаногрупи, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; C₂₋₆алкініл
 10 необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, ціаногрупи, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆алкілу або R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкіл; R⁷ або -X₃-R⁷; з R^{9a}, що означає гідроксигрупу; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксигрупу; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл;
 15 аміногрупу; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл, -CH(=NR¹¹) або R⁷, де кожна із вищезазначених C₁₋₆алкільних груп у визначенні R^{9a} може необов'язково та кожна окремо бути заміщеною одним або двома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із гідроксигрупи, C₁₋₆алкілоксигрупи, гідроксіC₁₋₆алкілоксигрупи, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, полігалометилу, полігалометоксигрупи, полігалометилтіогрупи, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; та де R^{9a} може також бути узятим разом з R¹⁰, щоб утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) або (d-7), як визначено для R⁹ та R¹⁰;

20 X₃ є -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-C₁₋₄алкандііл-, -C₁₋₄алкандііл-X_{2a}-, -C₁₋₄алкандііл-X_{2b}-C₁₋₄алкандііл, -C(=N-OR⁸)-C₁₋₄алкандііл-;
 де X_{2a} є -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; та
 де X_{2b} є -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;

25 R⁴ є галоген, гідроксигрупа, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкілоксигрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, полігалогенC₁₋₆алкіл, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупа, амінокарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілкарбоніл, форміл, аміногрупа, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміно група або R⁷;

R⁵ означає водень; арил; форміл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; C₁₋₆алкіл, заміщений формілом, C₁₋₆алкіл карбонілом, C₁₋₆алкілоксикарбонілом або C₁₋₆алкілкарбонілокси; C₁₋₆алкілоксіC₁₋₆алкілкарбоніл, заміщений C₁₋₆алкілоксикарбонілом;

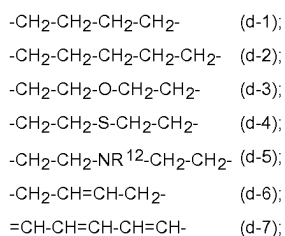
R⁶ означає C₁₋₄алкіл, аміногрупу, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупу або полігалогенC₁₋₄алкіл;

30 R⁷ означає моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл чи моноцикл, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи, C₁₋₆алкілу, гідроксіC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно або
 35 ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, формілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₆алкілоксигрупи, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, C₁₋₆алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалогенC₁₋₆алкілу, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупи амінокарбонілу, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} або R^{7a}-C₁₋₄алкілу;

40 R^{7a} означає моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл чи моноцикл, біциклічно або трициклічно насичені, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи, C₁₋₆алкілу, гідроксіC₁₋₆алкілу, аміноC₁₋₆алкілу, моно або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілу, формілу, C₁₋₆алкілкарбонілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₁₋₆алкілоксигрупи, C₁₋₆алкілоксикарбоніл, C₁₋₆алкілтіо, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалогенC₁₋₆алкілу,
 45 полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупи, амінокарбонілу, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ є воднем, C₁₋₄алкілом, арилом або арилC₁₋₄алкілом;

50 R⁹ та R¹⁰ незалежно означають водень; гідроксигрупу; C₁₋₆алкіл; C₁₋₆алкілоксигрупу; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; аміногрупу; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміногрупу; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбоніл; -CH(=NR¹¹) або R⁷, де кожна із вищезазначених C₁₋₆алкільних груп необов'язково та кожна окремо може бути заміщеною одним або двома замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із гідроксигрупи, C₁₋₆алкілоксигрупи, гідроксіC₁₋₆алкілоксигрупи, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілу, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, полігалогенметилу, полігалогенметилоксигрупи, полігалогенметилтіогрупи, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, R⁷; або
 55 R⁹ та R¹⁰ узяті разом можуть утворювати бівалентний або тривалентний радикал формули



65 R¹¹ означає ціаногрупу; C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₄алкілоксигрупою, ціаногрупою, аміногрупою,

моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупою або амінокарбонілом; C₁₋₄алкілокарбонілі; C₁₋₄алкілоксикарбонілі; амінокарбонілі; моно- або ді(C₁₋₄алкіл)амінокарбонілі;

R¹² означає водень або C₁₋₄алкілі;

5 R¹³ та R¹⁴ кожен незалежно означає C₁₋₆алкілі необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом, C₂₋₆алкінілі необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом, C₂₋₆алкінілі, необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом;

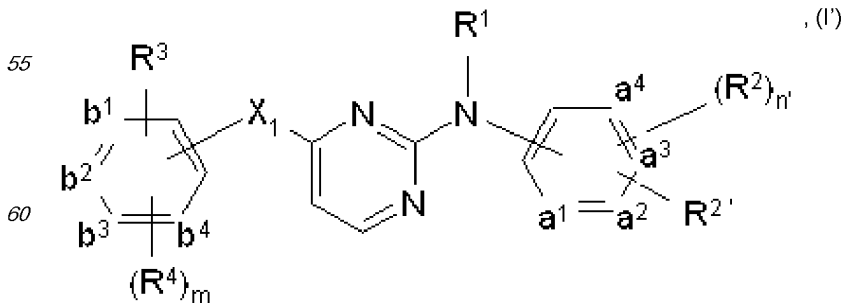
R¹⁵ означає C₁₋₆алкілі, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом;

10 R¹⁶ означає C₁₋₆алкілі, необов'язково заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом, або R⁷; р дорівнює 1 або 2;

арил означає феніл або феніл, заміщений одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену гідроксигрупи, меркаптогрупи, C₁₋₆алкілі, гідроксіC₁₋₆алкілі, аміноC₁₋₆алкілі, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілі, C₁₋₆алкілкарбонілі, C₃₋₇циклоалкілі, C₁₋₆алкілоксигрупи, C₁₋₆алкілоксикарбонілі, C₁₋₆алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалогенC₁₋₆алкілі, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупи, амінокарбонілі, R⁷ або -X₃-R⁷.

2. Сполука, за п. 1, яка відрізняється тим, що R³ означає C₂₋₆алкілі, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом; C₁₋₆алкілі, заміщений NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₁₋₆алкілі, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₁₋₆алкілі, заміщений принаймні одним замісником, вибраним із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; та де 2 атоми водню, зв'язані з тим самим атомом вуглецю, замінені на C₁₋₄алканділі; C₁₋₆алкілі, заміщений гідроксигрупою та іншим замісником, вибраним із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₁₋₆алкілоксиC₁₋₆алкілі, заміщений принаймні одним замісником, вибраним із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₂₋₆алкінілі, заміщений принаймні одним замісником, вибраним із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; C₂₋₆алкінілі, заміщений принаймні одним замісником, вибраним із ціаногрупи, амінокарбонілі, NR⁹R¹⁰ або R⁷; -C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄алкілі; R⁷ або -X₃-R⁷; R⁴ означає атом галогену, гідроксигрупу, C₁₋₆алкілі, C₃₋₇циклоалкілі, C₁₋₆алкілоксигрупу, ціаногрупу, нітрогрупу, полігалогенC₁₋₆алкілі, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупу, амінокарбонілі, C₁₋₆алкілоксикарбонілі, C₁₋₆алкілкарбонілі, формілі, аміногрупу, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупу; R⁷ означає моноциклічний, біциклічний або трициклічний насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічно, біциклічно чи трициклічно насичений, частково насичений або ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи, C₁₋₆алкілі, гідроксіC₁₋₆алкілі, аміноC₁₋₆алкілі, моно або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілі, C₁₋₆алкілкарбонілі, C₃₋₇циклоалкілі, C₁₋₆алкілоксигрупи, C₁₋₆алкілоксикарбонілі, C₁₋₆алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалогенC₁₋₆алкілі, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупи, амінокарбонілі, R^{7a}, -X₃-R^{7a} або R^{7a}-C₁₋₄алкілі; R^{7a} означає моноциклічно, біциклічно або трициклічно насичений, частково насичений або ароматичний карбоцикл, або моноциклічно, біциклічно або трициклічно насичений, частково насичений чи ароматичний гетероцикл, де кожна із зазначених карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем необов'язково може бути заміщеною одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, гідроксигрупи, меркаптогрупи, C₁₋₆алкілі, гідроксіC₁₋₆алкілі, аміноC₁₋₆алкілі, моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміноC₁₋₆алкілі, C₁₋₆алкілкарбонілі, C₃₋₇циклоалкілі, C₁₋₆алкілоксигрупи, C₁₋₆алкілоксикарбонілі, C₁₋₆алкілтіогрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, полігалогенC₁₋₆алкілі, полігалогенC₁₋₆алкілоксигрупи, амінокарбонілі; R⁹ та R¹⁰ кожен незалежно означає водень; гідроксигрупу; C₁₋₆алкілі; C₁₋₆алкілоксигрупу; C₁₋₆алкілкарбонілі; C₁₋₆алкілоксикарбонілі; аміногрупу; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)аміно; моно- або ді(C₁₋₆алкіл)амінокарбонілі або R⁷, де кожна із вищезазначених C₁₋₆алкільних груп необов'язково та кожна окремо може бути заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними із гідроксигрупи, C₁₋₆алкілоксигрупи, гідроксіC₁₋₆алкілоксигрупи, карбоксилу, C₁₋₆алкілоксикарбонілі, ціаногрупи, аміногрупи, іміногрупи, моно- або ді(C₁₋₄алкіл)аміногрупи, полігалогенметилу, полігалогенметоксигрупи, полігалогенметилтіогрупи, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

3. Сполука за пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що має формулу



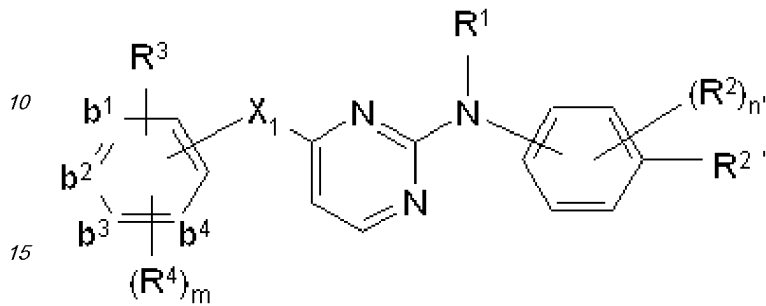
де

65 -a¹=a²-a³=a⁴-, -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m та X₁ є такими, як визначено у п. 1; n' дорівнює 0, 1, 2 або 3,

та у випадку, коли $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ є $(a-1)$, n' може також дорівнювати 4;

$R^{2'}$ означає атома галогену, C_{1-6} алкіл, тригалогенметил, тригалогенметилоксигрупу, ціаногрупу, амінокарбоніл, C_{1-6} алкіл, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом; за умови, що $R^{2'}$ знаходиться у пара-положенні відносно складової $NR^{1'}$.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що має формулу

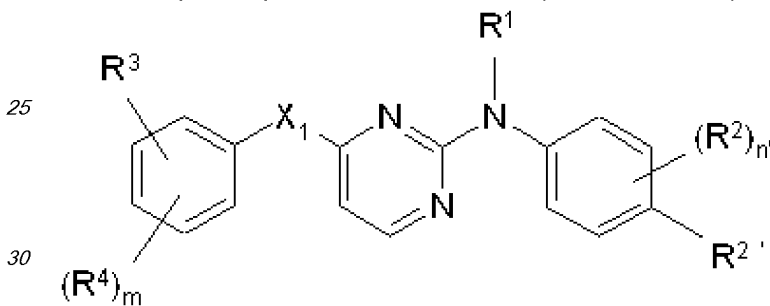


де

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m та X_1 є такими, як визначено у п. 1;

n' та $R^{2'}$ є такими, як визначено у п. 3.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що має формулу



де

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та X_1 є такими, як визначено у п. 1;

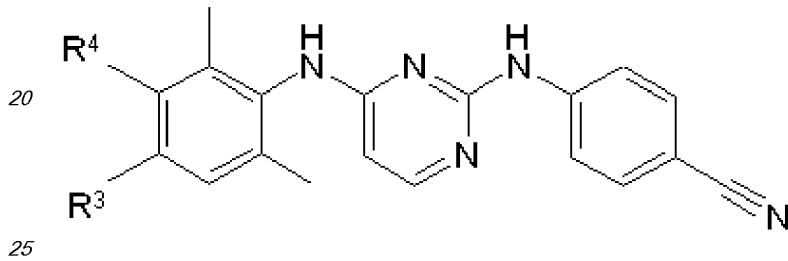
n' та $R^{2'}$ є такими, як визначено у п. 3.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що R^3 означає NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} алкіл, заміщений NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілом або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; де 2 атоми водню, приєднані до того самого атома вуглецю, замінені C_{1-4} алкандіілом; C_{1-6} алкіл, заміщений гідроксигрупою та іншим замісником, вибраним із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкілоксі- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкеніл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкініл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл; R^7 або $-X_3-R^7$.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка відрізняється тим, що R^3 являє собою $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} алкіл, заміщений NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений двома або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; і де 2 атоми водню, що приєднані до того самого атома вуглецю, заміщені C_{1-4} алкандіілом; C_{1-6} алкіл, заміщений гідроксигрупою та іншим замісником, вибраним із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{1-6} алкілоксі- C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; C_{2-6} алкеніл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, кожен із яких незалежно вибраний із атома галогену, ціаногрупи, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкілу або R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ алкіл; R^7 або $-X_3-R^7$.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що R^3 означає етил, заміщений ціаногрупою.

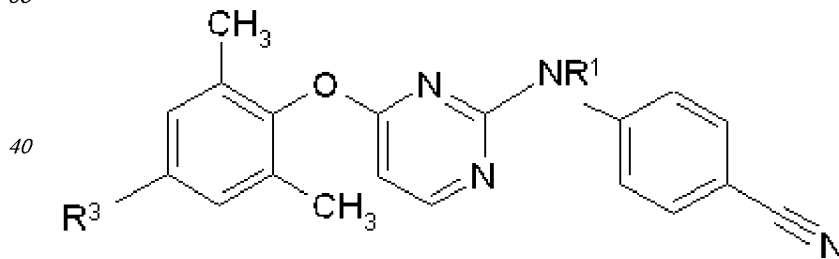
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що R^3 означає C_{2-6} алкеніл, заміщений ціаногрупою.
10. Сполука за будь-яким з пп. 3-9, яка відрізняється тим, що R^2 означає ціаногрупу, амінокарбоніл або C_{1-6} алкіл, заміщений ціаногрупою або амінокарбонілом.
11. Сполука за п. 10, яка відрізняється тим, що R^2 означає ціаногрупу.
12. Сполука за будь-яким з пп. 3-11, яка відрізняється тим, що n' дорівнює 0.
13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що m дорівнює 2.
14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що R^4 означає C_{1-6} алкіл; нітро; аміно; гало; C_{1-6} алкілокси або R^7 .
15. Сполука за п. 14, яка відрізняється тим, що R^4 означає метил.
16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що X_1 означає NH або O.
17. Сполука за п. 16, яка відрізняється тим, що X_1 означає NH.
18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що R^1 означає водень або C_{1-4} алкіл.
19. Сполука за п. 18, яка відрізняється тим, що R^1 означає водень.
20. Сполука за п. 1 формули



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

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль та четвертинний амін.

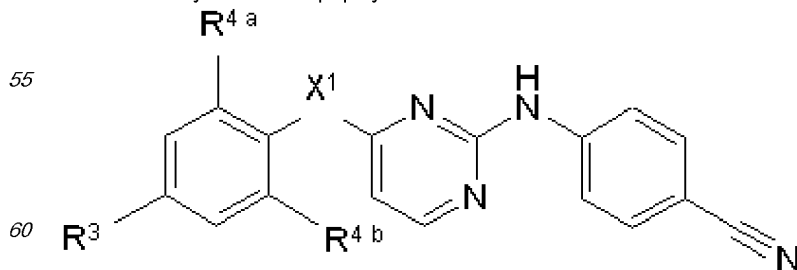
21. Сполука за п. 1 формули



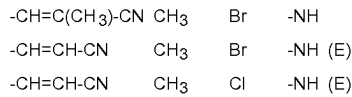
R^3	R^1
-CH=CH-CN	H
-CH=C(CH ₃)-CN	H (E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H (E)

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

22. Сполука за п. 1 формули



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



5
 23. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є 4-[[4-[[4-(2-ціаноетиніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом (E), її N-оксидом, фармацевтично прийнятною адитивною сіллю та четвертинним аміном.

10
 24. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є 4-[[4-[[4-(2-ціаноетиніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом (E), або її фармацевтично прийнятною адитивною сіллю.

25. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є солянокислою сіллю з 4-[[4-[[4-(2-ціаноетиніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом (E).

15
 26. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є 4-[[4-[[4-(2-ціаноетиніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом (E), або її N-оксидом.

27. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що є 4-[[4-[[4-(2-ціаноетиніл)-2,6-диметилфеніл]аміно]-2-піримідиніл]аміно]бензонітрилом (E).

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, яка відрізняється тим, що використовується як ліки.

20
 29. Використання сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для виробництва ліків, призначених для запобігання або лікування ВІЛ-інфекції.

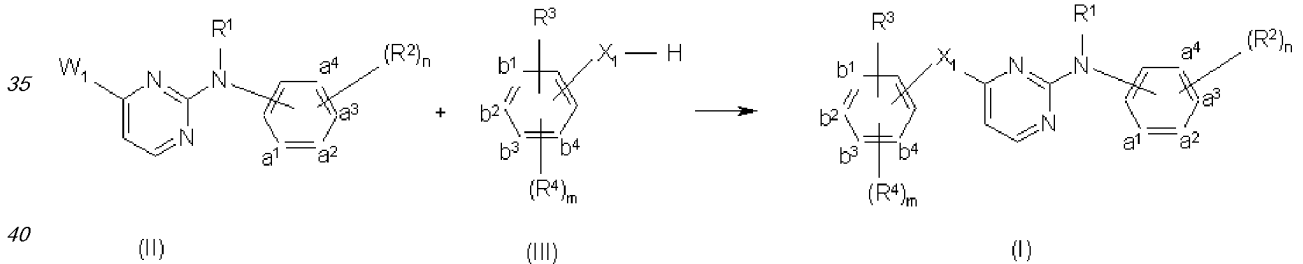
30. Використання сполуки за п. 29, яке відрізняється тим, що вона застосовується для виробництва ліків, призначених для запобігання або лікування резистентної до ліків ВІЛ-інфекції.

31. Фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-27.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка відрізняється тим, що сполука формули за будь-яким з пп. 1-27 у формі наночастинок, котрі мають адсорбований на поверхнях модифікатор поверхні у кількості, достатній для підтримання ефективного середнього розміру частинок менше 1000 нм.

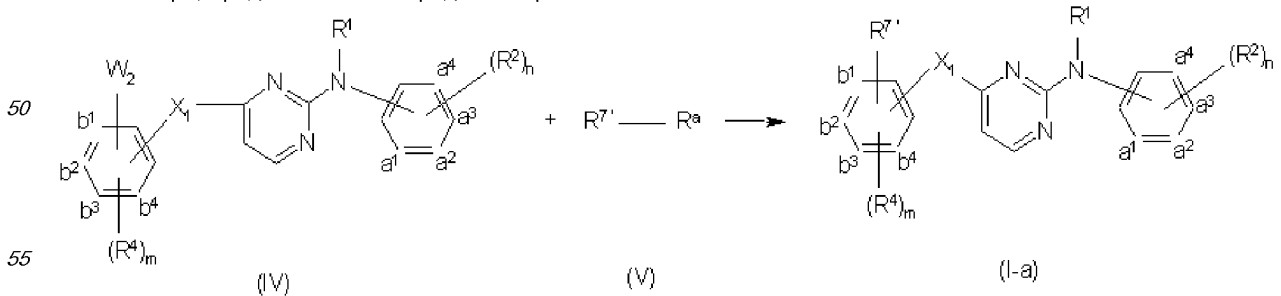
33. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 31, який характеризується тим, що терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-27 ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

34. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який характеризується тим, що проводиться шляхом а) реакції проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою формули (III)



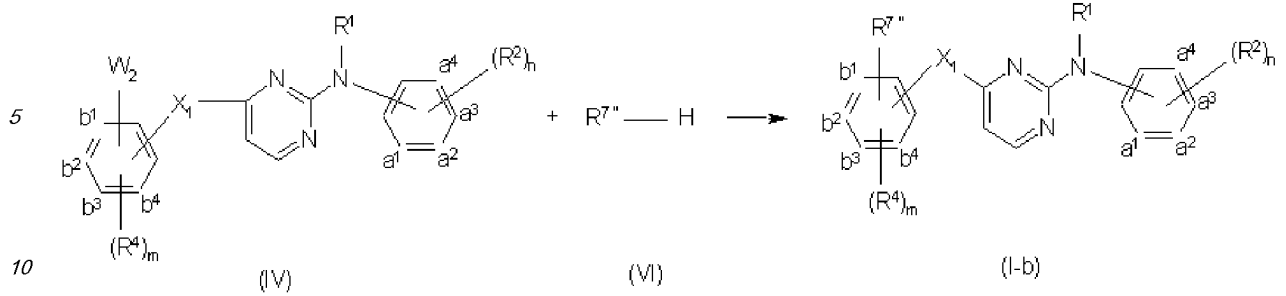
де W₁ означає придатну групу, що відщеплюється, і R¹, R², R³, R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- та -b¹=b²-b³=b⁴- є такими, як визначено у п. 1;

45
 б) реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (V) у присутності придатного каталізатора, придатної солі та придатного розчинника



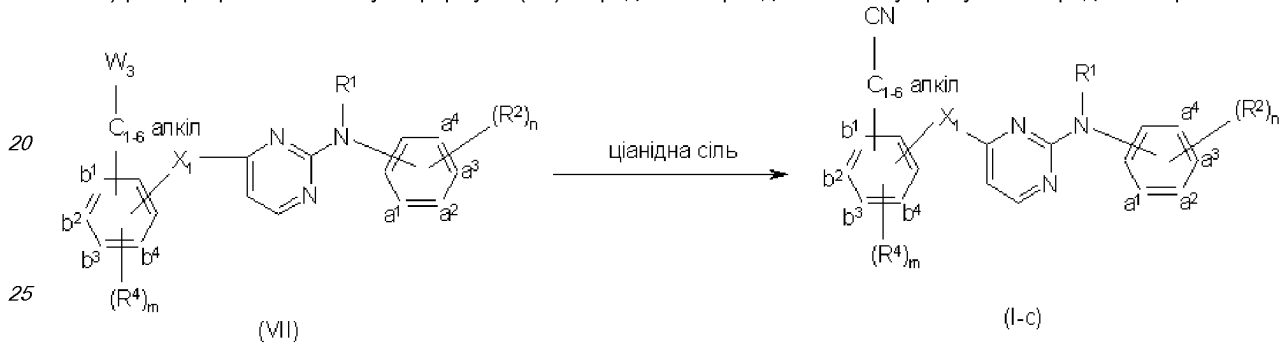
60
 де W₂ означає придатну групу, що відщеплюється, і R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- та -b¹=b²-b³=b⁴- є такими, як визначено у п. 1, і R⁷ означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну ароматичну кільцеву систему, і R^a означає борнат або три(C₁₋₄алкіл)станан;

65
 с) реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою формули (VI)



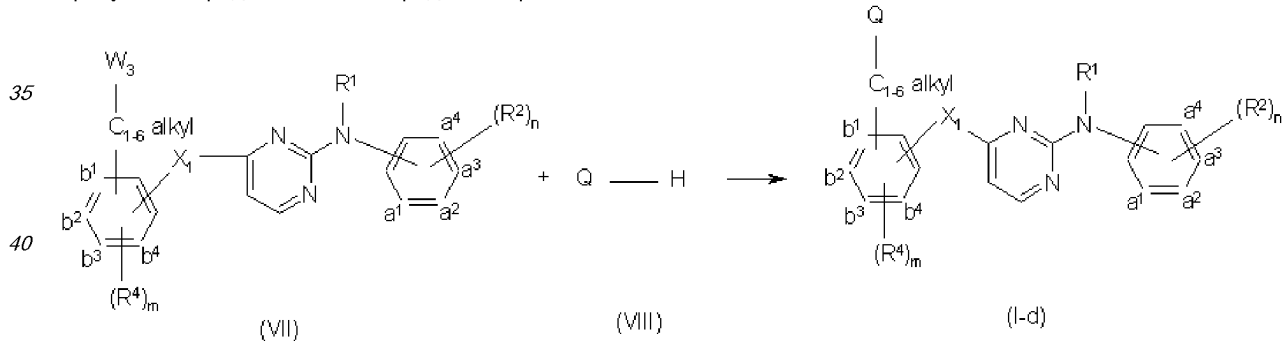
де W_2 означає придатну групу, що відщеплюється, і $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і $R^{7''}$ означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну насичену кільцеву систему;

15 d) реакції проміжної сполуки формули (VII) з придатною ціанідною сіллю у присутності придатного розчинника



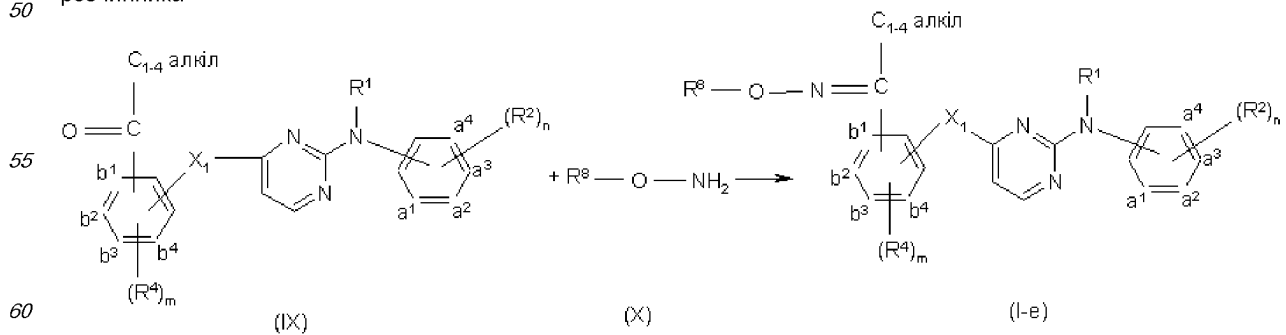
де W_3 означає придатну групу, що відщеплюється, і $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

30 e) реакції проміжної сполуки формули (VII) з проміжною сполукою формули (VIII), при потребі, у присутності придатної солі та придатного розчинника



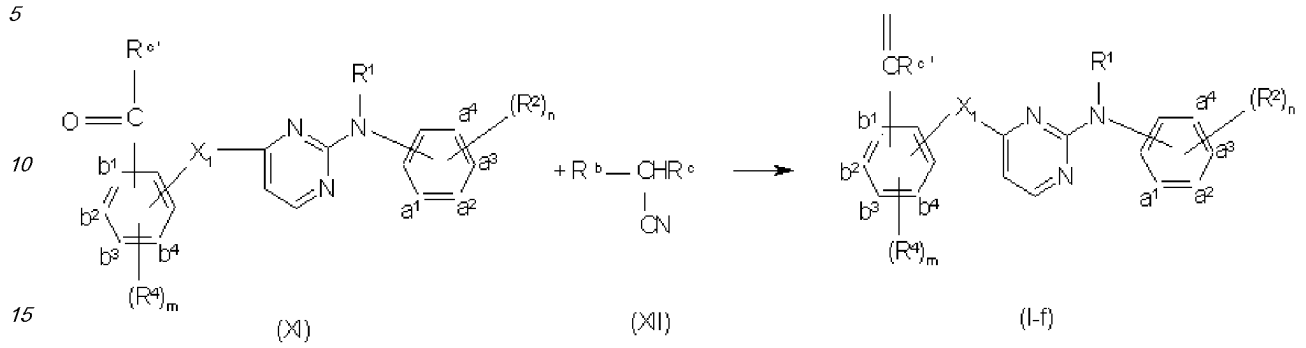
45 де W_3 означає придатну групу, що відщеплюється, і $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і Q означає R^7 ; NR^9R^{10} або C_{1-6} алкілоксигрупи заміщений, при потребі, CN, R^7 або NR^9R^{10} ;

50 f) реакції проміжної сполуки формули (IX) з проміжною сполукою формули (X) у присутності придатного розчинника



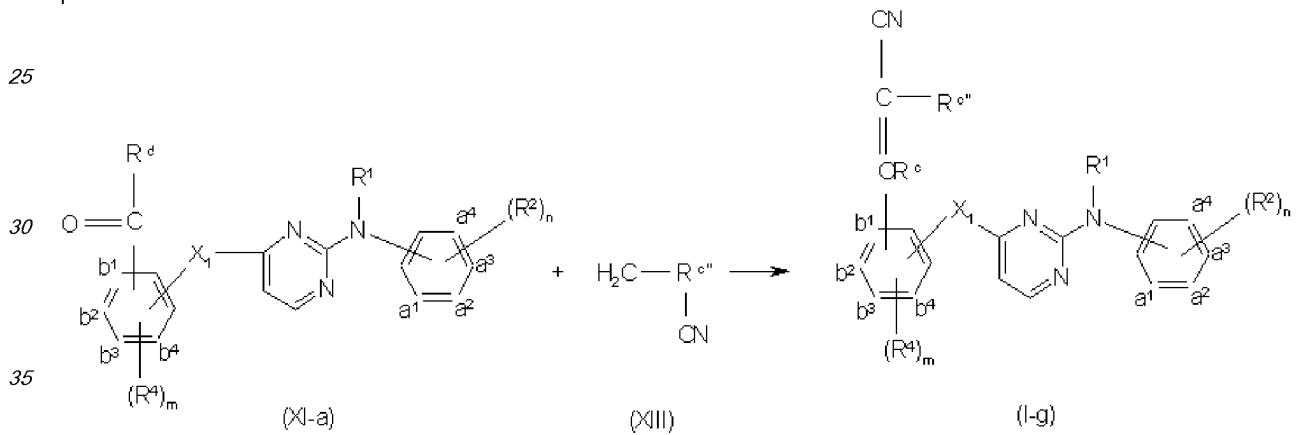
де $R^1, R^2, R^4, R^8, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

65 g) реакції проміжної сполуки формули (XI) з реагентами Віттіга або Горнера-Емонса формули (XII), що можуть розглядатись як придатний попередник фосфористого іліду, у присутності придатної солі та придатного розчинника



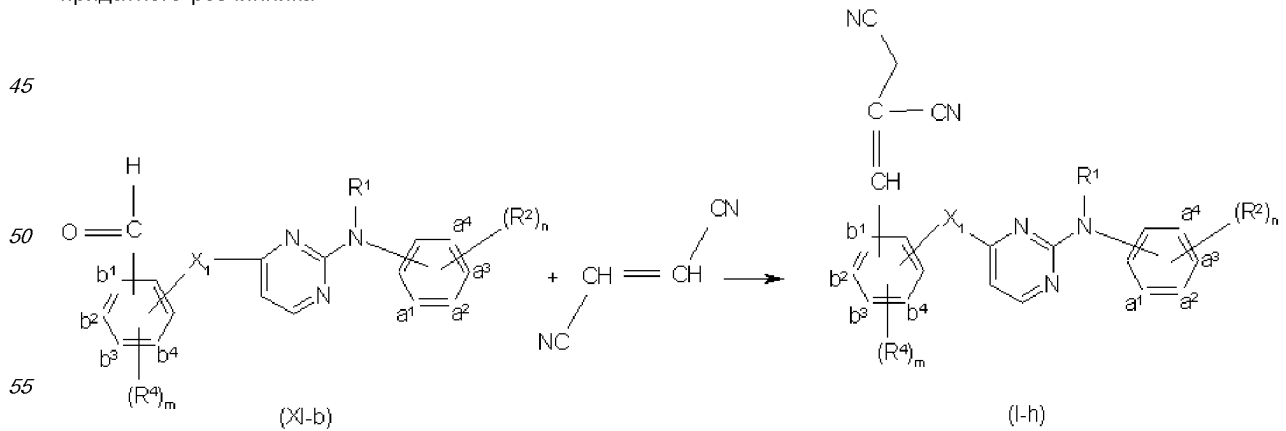
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, R^c означає водень або C_{1-4} алкіл, R^c означає водень, C_{1-4} алкіл або R^7 , за умови, що $CR^c=CR^c$ обмежена C_{2-6} алкенілом, і R^b означає (феніл) $_3P^+-Cl^-$ або $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$;

20 h) реакції проміжної сполуки формули (XI) з проміжною сполукою формули (XIII) у присутності придатного розчинника



де $R^1, R^2, R^4, R^7, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, R^c означає водень або C_{1-4} алкіл, $R^{c'}$ означає $NR^9R^{10}, -C(=O)-NR^9R^{10}, -C(=O)-C_{1-6}$ алкіл або R^7 ;

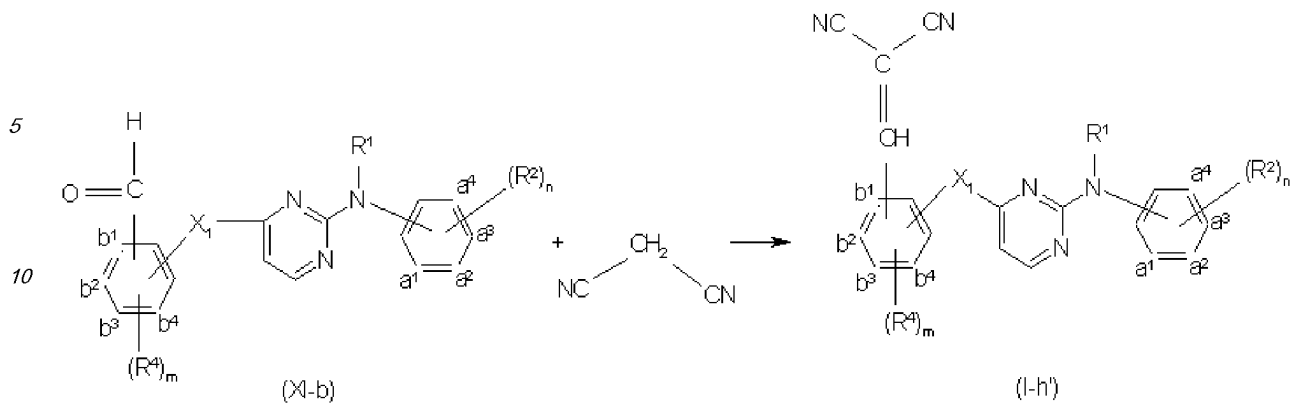
40 i) реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з 2-бутендинітрилом у присутності трибутилфосфіну та придатного розчинника



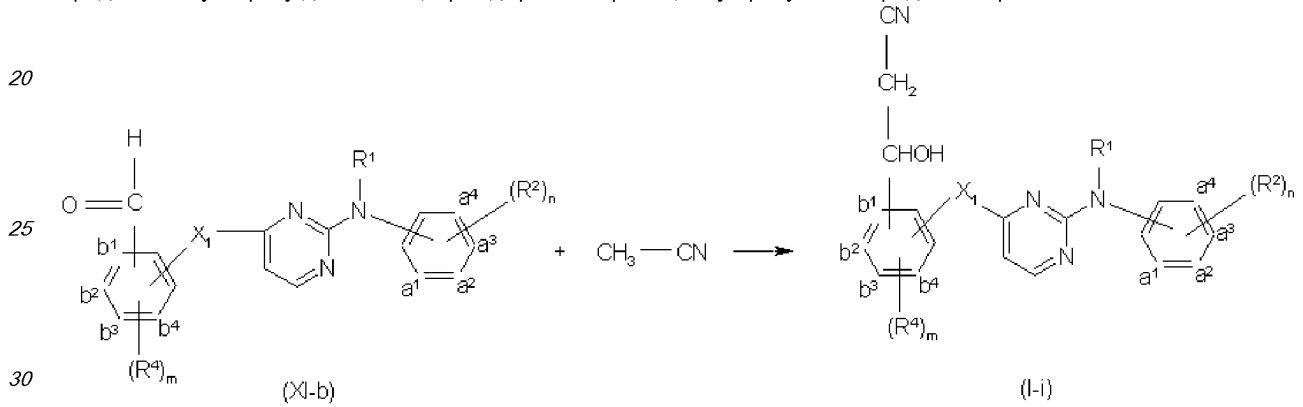
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

60 j) реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з пропандинітрилом у присутності придатної основи та придатного розчинника

65

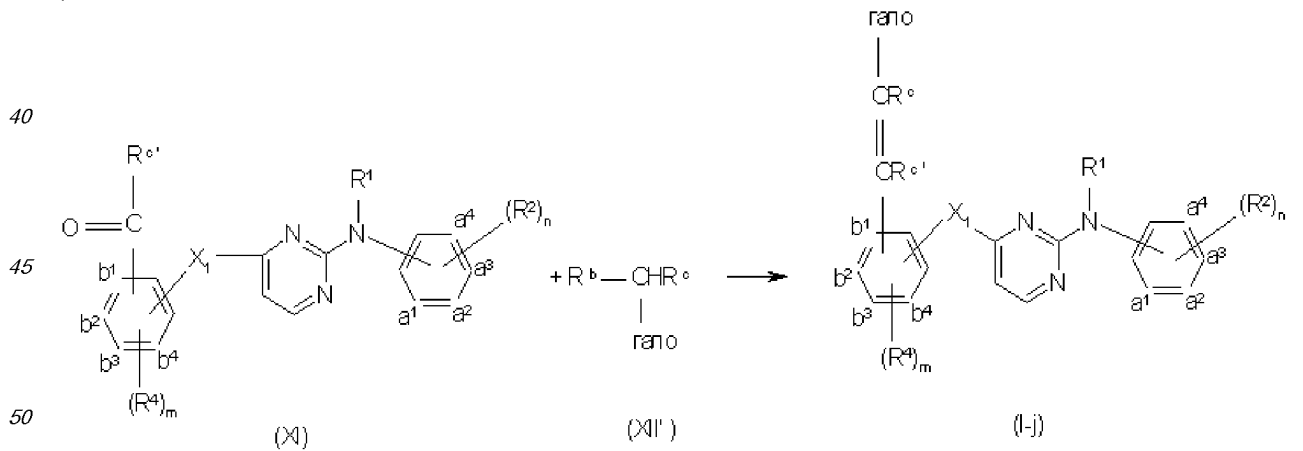


к) реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з CH_3CN у присутності придатного агента, що відщеплює протон, придатного субстрату для агента, що відщеплює протон, та у присутності придатного розчинника



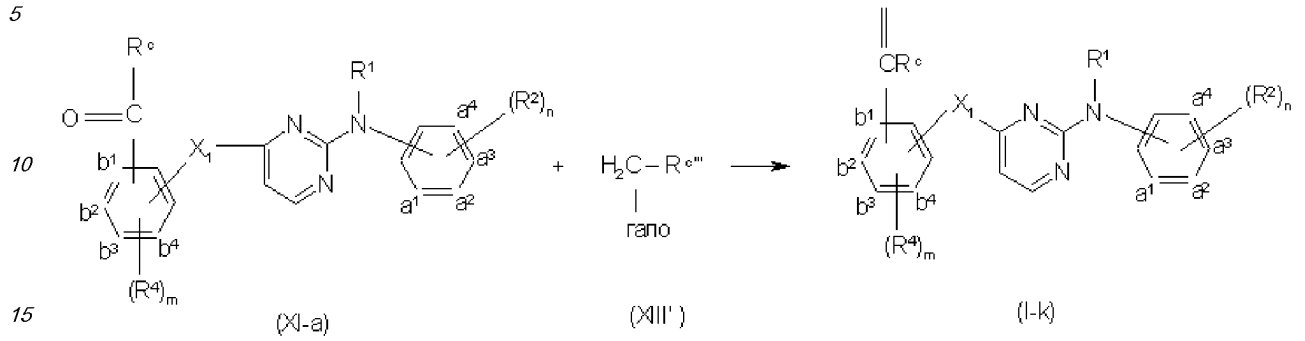
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

л) реакції проміжної сполуки формули (XI) з реагентами Віттіга або Горнера-Еммонса формули (XII'), що можуть розглядатись як придатний попередник фосфористого іліду, у присутності NbuLi як придатного розчинника



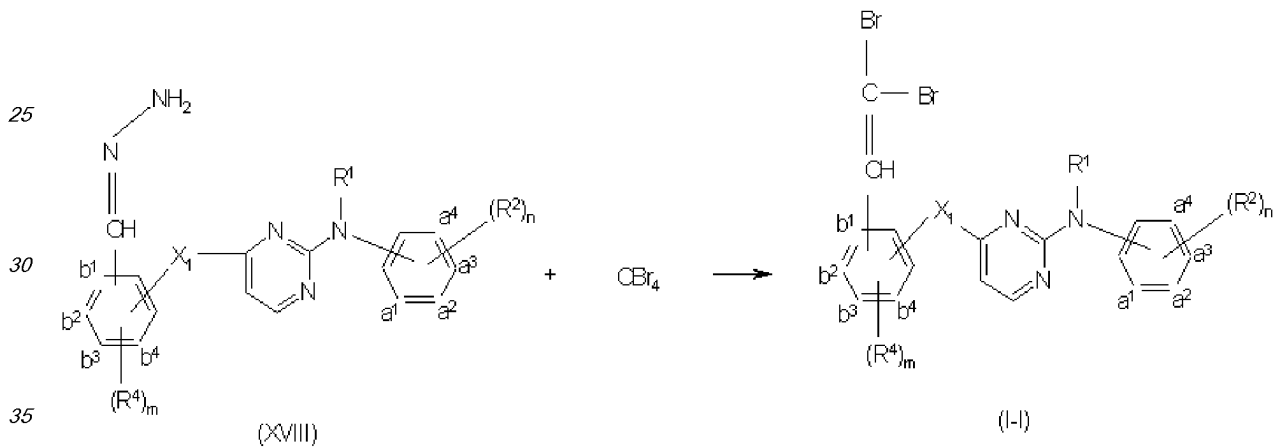
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, R^c означає водень або C_{1-4} алкіл, R^c означає водень, C_{1-4} алкіл або R^7 , за умови, що $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ обмежена C_{2-6} алкенілом, і R^b означає (феніл) $_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ або $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2\text{P(=O)-}$;

м) реакції проміжної сполуки формули (XI-a) з проміжною сполукою формули (XIII') у присутності придатного реагента Горнера-Еммонса, $n\text{BuLi}$, 1,1,1-триметил-N-(триметилсиліл)-силанаміну та придатного розчинника

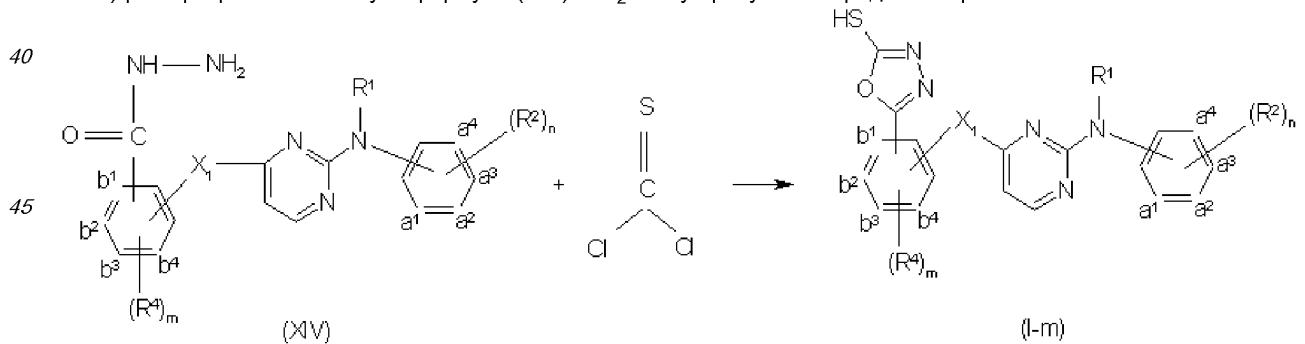


де $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4, \text{X}_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, R^c означає водень або C_{1-4} алкіл, $\text{R}^{\text{e}''}$ означає $\text{CN}, \text{NR}^9\text{R}^{10}, -\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}, -\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл або R^7 ;

20 н) реакції проміжної сполуки формули (XVIII) з CBr_4 у присутності придатної каталітичної солі, придатної основи та придатного розчинника

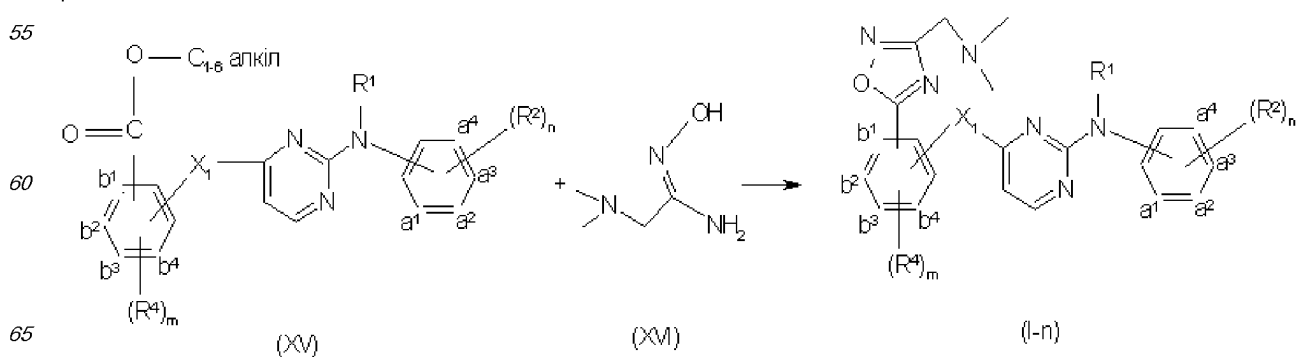


о) реакції проміжної сполуки формули (XIV) з $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ у присутності придатного розчинника



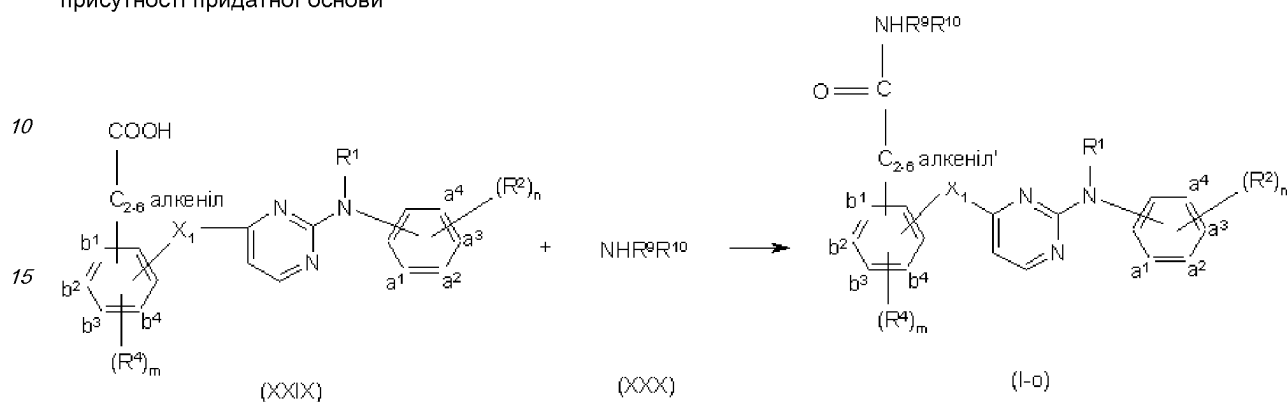
де $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4, \text{X}_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими як визначено у п. 1;

р) реакції проміжної сполуки формули (XV) з проміжною сполукою формули (XVI) у присутності придатного розчинника



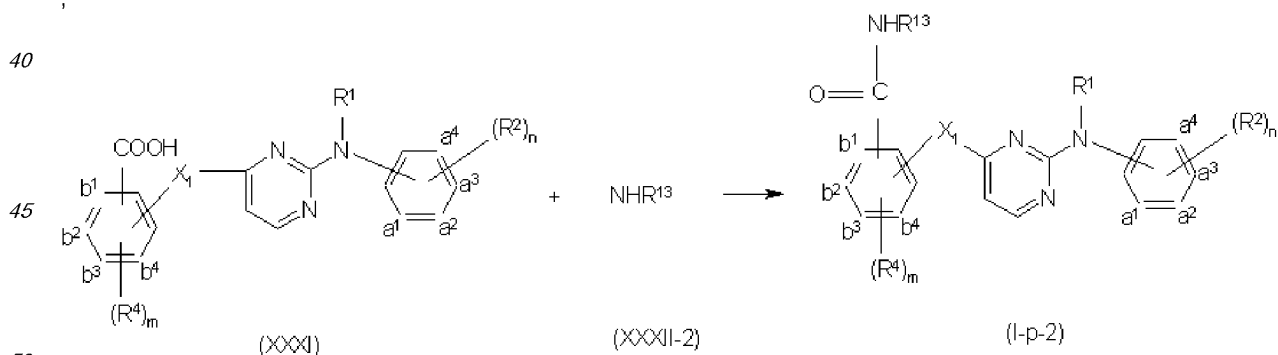
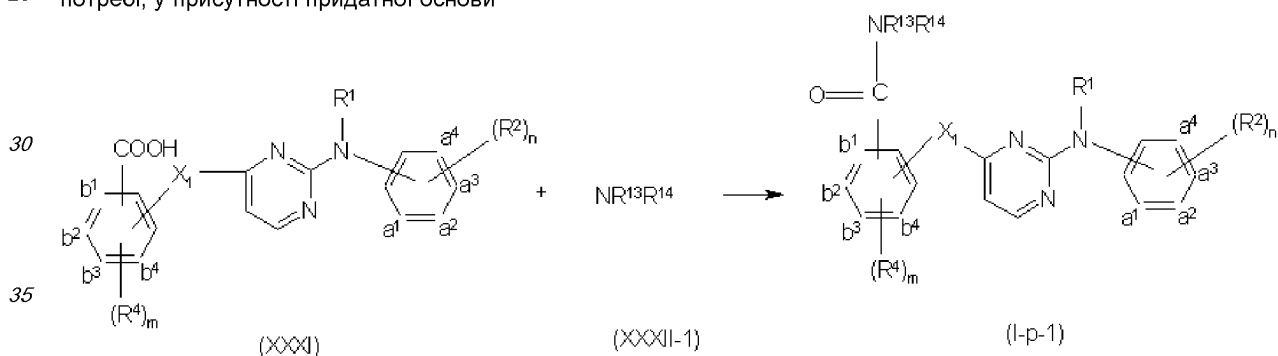
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

q) реакції проміжної сполуки формули (XXIX) з проміжною сполукою формули (XXX) у присутності гідроксибензотриазолу та етилдиметиламінопропілкарбодіїміду, придатного розчинника та, при потребі, у присутності придатної основи



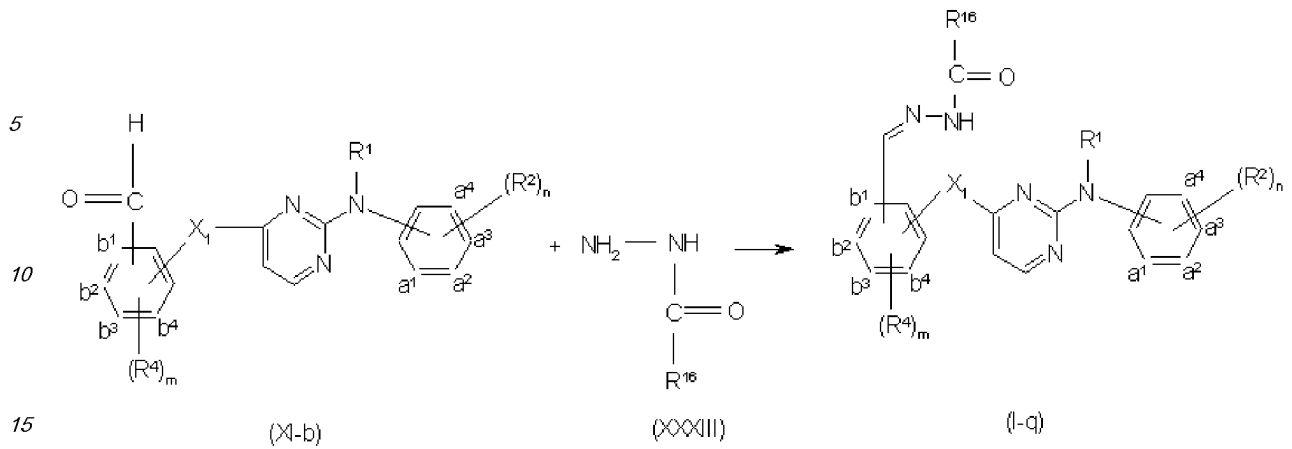
де $R^1, R^2, R^4, R^9, R^{10}, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і C_{2-6} алкеніл' означає C_{2-6} алкеніл, заміщений, при потребі, ціаногрупою;

r) реакції проміжної сполуки формули (XXXI) з проміжною сполукою формули (XXXII-1) або (XXXII-2) у присутності гідроксибензотриазолу, етилдиметиламінопропілкарбодіїміду та придатного розчинника, і, при потребі, у присутності придатної основи



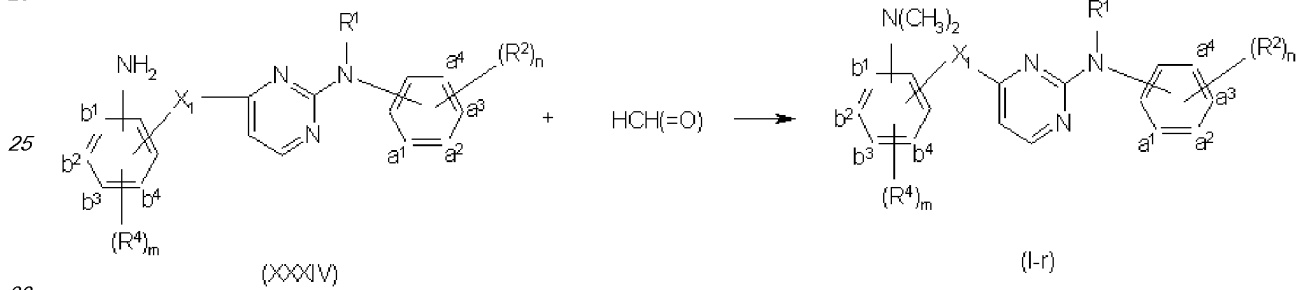
де $R^1, R^2, R^4, R^{13}, R^{14}, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

s) реакції проміжної сполуки формули (XI-b) з проміжною сполукою формули (XXXIII) у присутності придатного розчинника



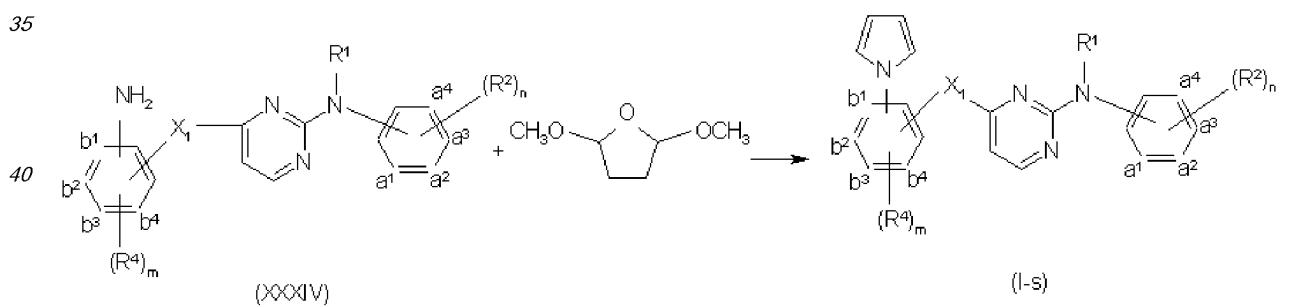
де $R^1, R^2, R^4, R^{16}, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

т) відновлювального метилювання проміжної сполуки формули (XXXIV) з формальдегідом у присутності придатного каталізатора, придатного відновлювального агента та придатного розчинника



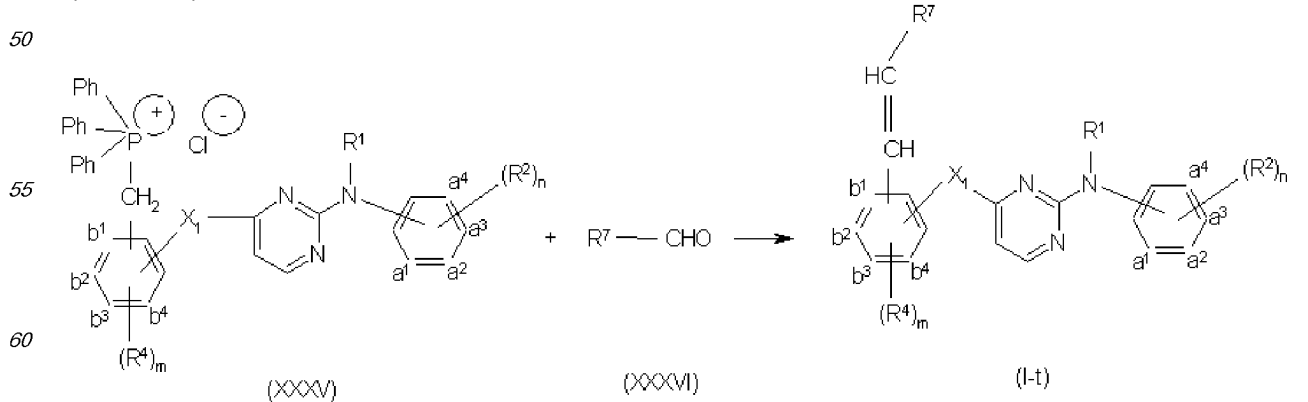
де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

у) реакції проміжної сполуки формули (XXXIV) з 2,5-диметокситетрагідрофураном у присутності придатної кислоти



де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

в) реакції проміжної сполуки формули (XXXV) з проміжною сполукою формули (XXXVI) у присутності nBuLi та придатного розчинника



де $R^1, R^2, R^4, R^7, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1;

та, при потребі, перетворення сполук формули (I) одна в одну з використанням відомих у даній галузі перетворень; та, крім того, при потребі, перетворення сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну

кислу сіль приєднання обробкою кислотою, або, навпаки, перетворення даної кислоти солі приєднання у вільну основу обробкою лугом; та, при потребі, одержання їх стереохімічно ізомерних форм, N-оксидних форм або четвертинних амінів.

5 35. Продукт, що містить (а) сполуку згідно з будь-яким із пп. 1-27 та (б) іншу антиретровірусну сполуку, як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні ВІЛ-інфекції.

36. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активні інгредієнти (а) сполуку згідно з будь-яким із пп. 1-27 та (б) іншу антиретровірусну сполуку.

37. Комбінація сполук за будь-яким з пп. 1-27 та іншої антиретровірусної сполуки.

10 38. Продукт, фармацевтична композиція або комбінація за будь-яким з пп. 35, 36 або 37, який відрізняється тим, що інша антиретровірусна сполука є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази.

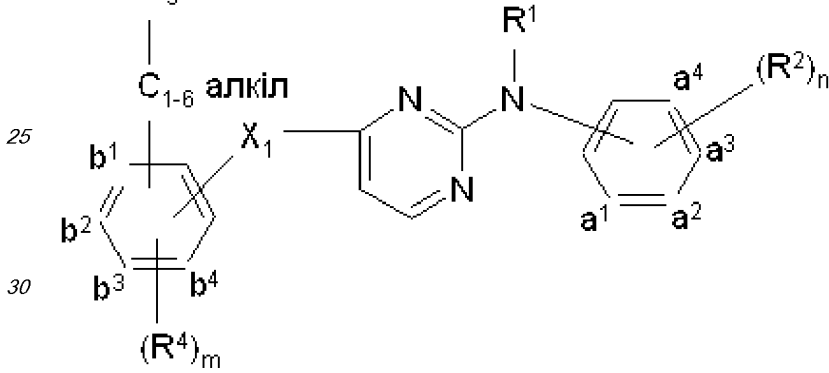
39. Продукт, фармацевтична композиція або комбінація за п. 38, який відрізняється тим, що нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази вибирають з зидовудину, диданозину, залцитабіну, ламівудину, ставудину, абакавіру та подібних до них.

15 40. Продукт, фармацевтична композиція або комбінація за будь-яким з пп. 35, 36 або 37, який відрізняється тим, що інша антиретровірусна сполука є нуклеотидноподібним інгібітором зворотної транскриптази.

41. Продукт, фармацевтична композиція, або комбінація за п. 40, який відрізняється тим, що нуклеотидноподібний інгібітор зворотної транскриптази є тенофовіром та подібним до нього.

42. Сполука формули

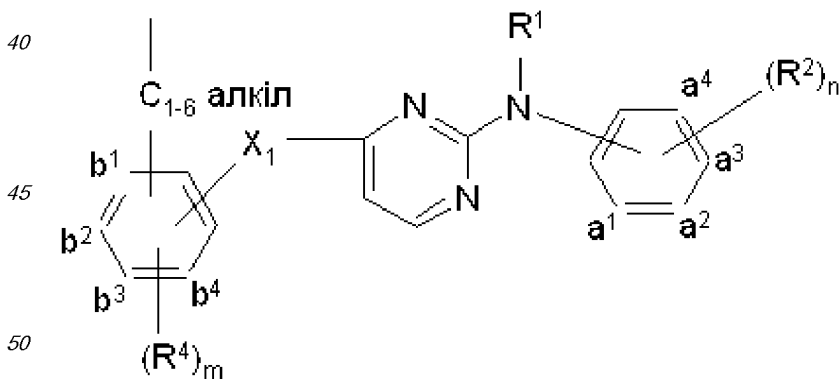
20 W_3 , (VII)



35 W_3 - це N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і W_3 репрезентує придатну групу, що відщеплюється.

43. Сполука формули

40 OH , (XXVII)



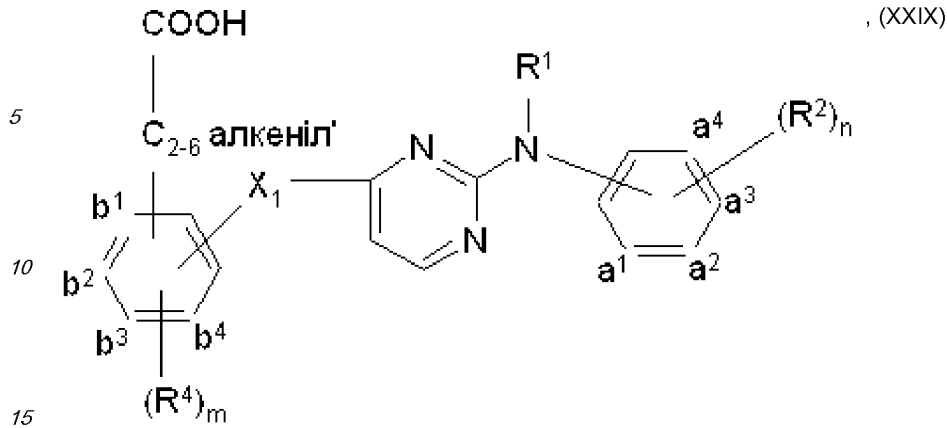
50 OH - це N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1.

44. Сполука формули

55

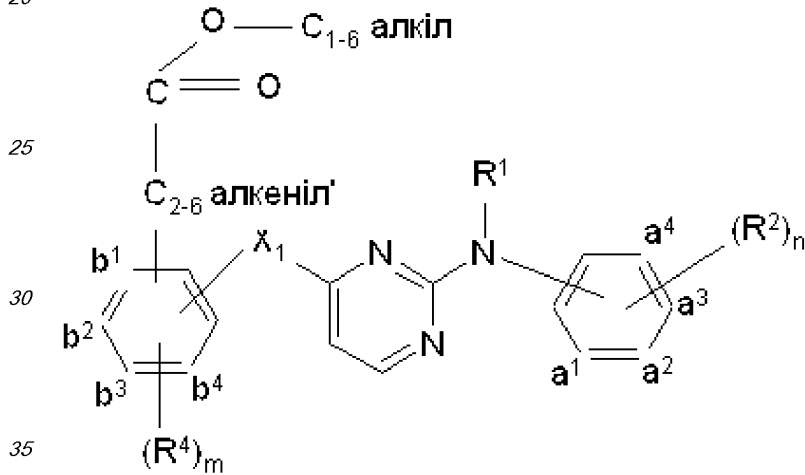
60

65



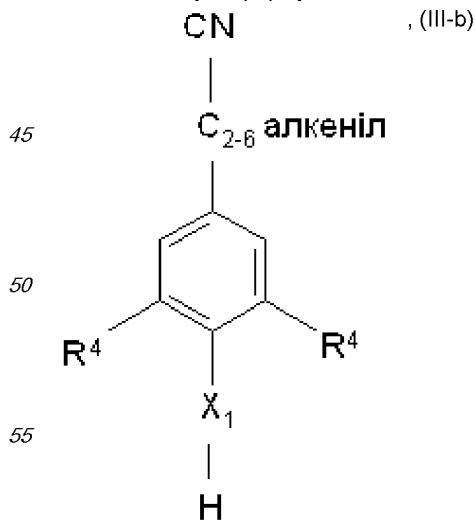
її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і C_{2-6} алкеніл' означає C_{2-6} алкеніл, що заміщений, при потребі, ціаногрупою.

45. Сполука формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ та $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ є такими, як визначено у п. 1, і C_{2-6} алкеніл' означає C_{2-6} алкеніл, що заміщений, при потребі, ціаногрупою.

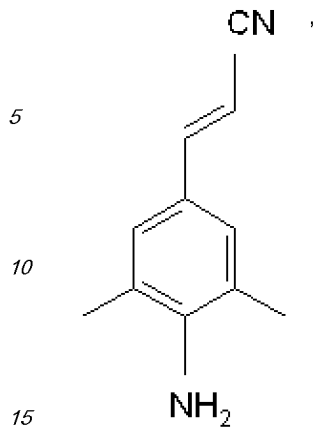
46. Сполука формули



її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма, де R^4 та X_1 є такими, як визначено у п. 1, враховуючи те, що 3-(3,4,5-триметоксифеніл)-2-пропілен не включено.

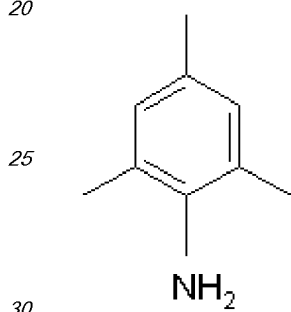
47. Сполука за п. 46, яка відрізняється тим, що є

65



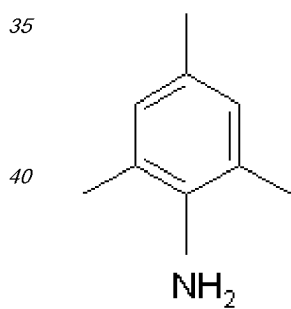
її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма.

48. Сполука за п. 47, яка відрізняється тим, що є

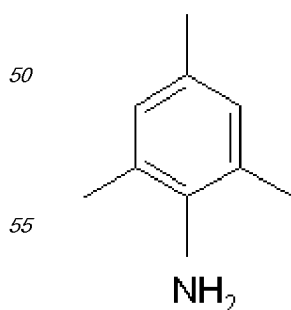


та стереохімічно ізомерна форма.

49. Сполука за п. 47, яка відрізняється тим, що є



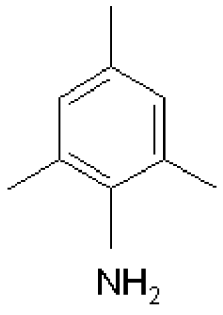
50. Сполука за п. 47, яка відрізняється тим, що є



її N-оксид, четвертинний амін та стереохімічно ізомерна форма.

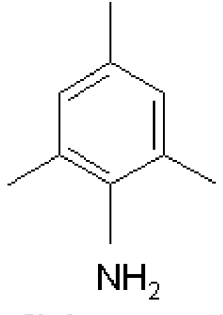
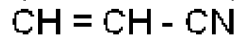
51. Сполука за п. 47, яка відрізняється тим, що є

65



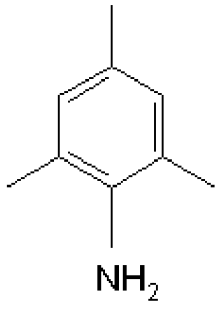
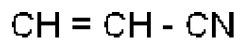
HCl

та стереохімічно ізомерна форма.
52. Сполука за п. 51, яка відрізняється тим, що є



HCl

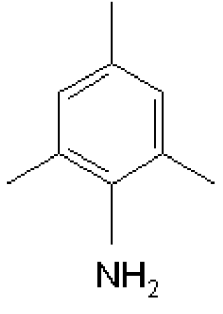
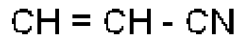
53. Сполука за п. 47, яка відрізняється тим, що є



(E)

її N-оксид, фармацевтично прийнятна адитивна сіль та стереохімічно ізомерна форма.

54. Сполука за п. 53, яка відрізняється тим, що є



(E)

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 3, 15.03.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.