

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035746**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.05

(21) Номер заявки
201791256

(22) Дата подачи заявки
2015.12.23

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ

(31) 62/096,748

(32) 2014.12.24

(33) US

(43) 2018.04.30

(86) PCT/US2015/000460

(87) WO 2016/105564 2016.06.30

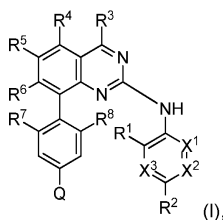
(56) WO-A1-0121598

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US);
ИНСТИТУТ ОФ ОРГАНИК
КЕМИСТРИ ЭНД БИОКЕМИСТРИ
ОВ ЗЕ АС СР, В.В.И. (CZ)

(72) Изобретатель:
Янса Петр (US), Симон Петр (CZ),
Лансдон Эрик, Ху Юньфэн Эрик (US),
Басзцынски Ондрей, Деймек Милан
(CZ), Макман Ричард Л. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины. Раскрыты соединения формулы (I), где переменные имеют значения, указанные в формуле изобретения, и фармацевтически приемлемые соли, композиции и лекарственные формы, содержащие такие соединения, а также способы с использованием заявленных соединений и варианты их применения, в частности для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции (формула I)

**B1****035746****035746****B1**

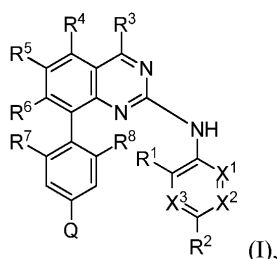
Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США с серийным номером 62/096748, поданной 24.12.2014, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

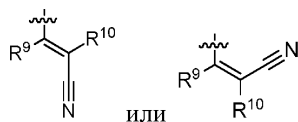
Хотя в лечении ВИЧ и СПИД был достигнут некоторый прогресс, ВИЧ-инфекция остается глобальной проблемой здравоохранения. В рамках такого лечения часто применяются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ((NNRTI, ННИОТ), в частности в рамках схем высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART, ВААРТ). Хотя этот подход и эффективен, у многих известных ННИОТ имеются недостатки, поскольку их применение связывают с мутациями ВИЧ, которые могут приводить к лекарственной устойчивости. Соответственно, существует потребность в дополнительной разработке эффективных ННИОТ. В настоящем документе описаны соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, композиции и лекарственные формы, содержащие такие соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, и способы применения и получения таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Краткое описание

В некоторых вариантах реализации описание относится к соединениям формулы (I) или таутомеру такого соединения



где Q представляет собой



X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $C(R^{11})$, при условии, что максимум 2 из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой N,

R^1 представляет собой -H, -CN, -OR^a, галоген или C₁₋₆алкил,

R^2 представляет собой -H, -CN, -OR^a или C₁₋₆алкил,

R^3 представляет собой -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,

R^4 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил

R^5 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,

R^6 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,

R^7 представляет собой C₁₋₆алкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂,

R^8 представляет собой C₁₋₆алкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂,

R^9 представляет собой -H или C₁₋₆алкил,

R^{10} представляет собой -H или C₁₋₆алкил,

каждый R^{11} независимо представляет собой -H, -CN, -OR^a, галоген или C₁₋₆алкил, и

каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил,

или его фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации раскрытие относится к изделию, содержащему единицу дозировки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу ингибирования обратной транскриптазы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающему введение субъекту соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфицирования ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения или предот-

вращения ВИЧ-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинской терапии.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предотвращении ВИЧ-инфекции у субъекта.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

Дополнительные варианты настоящего раскрытия описаны в настоящем документе.

Краткое описание чертежей

На фигуре показаны результаты исследования профиля устойчивости против мутантов ВИЧ-1 по обратной транскриптазе (HIV-1 RT, ОТ ВИЧ-1) для некоторых соединений.

Подробное описание

Нижеследующее описание написано с учетом того, что настоящее раскрытие следует рассматривать как пример заявленного объекта, и не предполагается ограничения сопутствующей формулы изобретения конкретными приведенными в качестве иллюстрации вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как какое-либо ограничение формулы изобретения. Варианты реализации, приведенные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, приведенными после любого другого заголовка. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, обычно придаваемое им средним специалистом в данной области. Тире в начале или в конце химической группы используется для удобного обозначения точки присоединения к основной молекуле, химические группы могут быть изображены с одним или более тире, или без них, не теряя при этом своего обычного смысла. Волнистая линия, проведенная через линию в химической структуре, указывает на точку присоединения группы. Пунктирная линия в химической структуре указывает на необязательную связь. Префикс, такой как "C_{u-v}" или (C_{u-v}), указывает, что следующая группа содержит от *u* до *v* атомов углерода. Например, "C₁₋₆алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

При использовании в настоящем документе торговых названий подразумевается, что они независимо включают продукт, имеющий такое торговое название, и активный фармацевтический ингредиент(ы) продукта, имеющего указанное торговое название.

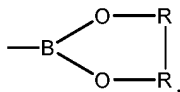
В настоящем документе и в прилагающейся формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число того же термина, если контекст явно не требует обратного. Соответственно, например, указание "соединения" включает множество таких соединений, а указание "анализа" включает указание одного или более анализов и т.д.

"Алкил" в настоящем документе представляет собой линейный или разветвленный одновалентный углеводород. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т.е. (C₁₋₂₀)алкил), или алкильная группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (т.е. (C₁₋₁₀)алкил), или алкильная группа может содержать от 1 до 8 атомов углерода (т.е. (C₁₋₈)алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. (C₁₋₆)алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. (C₁₋₄)алкил). Примеры алкильных групп включают перечисленные, но не ограничиваются ими: метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (z-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (z-Bu, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, сек-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (n-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и октил (-CH₂)₇CH₃.

Термин "арил" в настоящем документе относится к одиночному полностью состоящему из атомов углерода кольцу или к системе из нескольких полностью состоящих из атомов углерода колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце, от 6 до 14 атомов углерода в кольце, или от 6 до 12 атомов углерода в кольце. Арил включает радикал фенил. Арил также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие примерно от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и при этом другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е. карбоциклы).

Такие системы из нескольких конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой карбоциклической части системы из нескольких конденсированных колец. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Также следует понимать, что когда упоминается конкретный (диапазон атомов)-членный арил (например, 6-12-членный арил), указанный диапазон атомов относится к общему числу атомов кольца (атомов в кольце) в указанном ариле. Например, 6-членный арил будет включать фенил, а 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают перечисленные, но не ограничиваются ими: фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и т.п.

"Арилалкил" относится к алкильному радикалу, определенному в настоящем документе, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, заменен на арильный радикал, описанный в настоящей заявке (т.е. арил-алкильный фрагмент). Алкильная группа "арилалкила" включает алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода (т.е. арил(C₁-C₆)алкил). Арилалкильные группы включают перечисленные, но не ограничиваются ими: бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 1-фенилпропан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил и т.п. "Бороновая кислота" относится к группе -B(OH)₂. "Сложный эфир бороновой кислоты" относится к сложноэфирному производному соединения, содержащего группу бороновой кислоты. Подходящие сложноэфирные производные бороновых кислот включают соединения формулы -B(OR)₂, где каждый R независимо представляет собой алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил. Кроме того, две группы R в -B(OR)₂ могут быть соединены с образованием циклического эфира, например, имеющего структуру



причем каждый R может быть таким же как другие или отличаться.

Примеры сложных эфиров бороновой кислоты включают пинаколовый эфир бороновой кислоты и катехоловый эфир бороновой кислоты.

"Циклоалкил" относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному полностью состоящему из атомов углерода кольцу, содержащему от 3 до 20 атомов углерода в цикле (т.е. C₃-C₂₀ циклоалкил), например от 3 до 12 атомов кольца, например от 3 до 10 атомов кольца. Термин "циклоалкил" также включает системы из нескольких конденсированных, насыщенных и частично ненасыщенных состоящих полностью из атомов углерода колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, циклоалкил включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно от 6 до 12 атомов углерода в цикле, такие как бицикло[3,1,0]гексан и бицикло[2,1,1]гексан), и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до приблизительно 20 атомов углерода в кольце). Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, если это допустимо с точки зрения требования валентности. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

"Гало" или "галоген" относится к втору, хлору, бром и йоду. Термин "гетероалкил" в настоящем документе относится к алкилу, определенному в настоящем документе, в котором один или более атомов углерода в алкиле заменены на O, S или NR^q (или, если замененный атом углерода является концевым, то на OH, SH или N(R^q)₂), причем каждый R^q независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил. Например, (C₁-C₈)гетероалкил подразумевает гетероалкил, в котором один или более атомов углерода в C₁-C₈ алкиле заменены на гетероатом (например, O, S, NR^q, OH, SH или N(R^q)₂), которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероалкилов включают следующие, но не ограничиваются ими: метоксиметил, этоксиметил, метокси, 2-гидроксиэтил и N,N'-диметилпропиламин. Гетероатом в гетероалкиле может необязательно быть окислен или алкилирован. Гетероатом может быть размещен в любом внутреннем положении гетероарильной группы или в положении, по которому эта группа присоединена к остальной молекуле. Примеры включают перечисленные, но не ограничиваются ими: -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃) -CH₃, -CH₂SCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CHCHN(CH₃)CH₃, -CH₂NHOCH₃ и -CH₂OC(CH₃)₃.

Термин "гетероарил" в настоящем документе относится к отдельному гетероциклическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода, в кольце, причем этот атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, этот термин также включает системы из нескольких конденсированных колец, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, причем указанные системы из нескольких конденсированных колец, описаны ниже более подробно. Соответственно, этот термин включает отдельные ароматические кольца, содержащие от приблизительно 1 до 6 атомов углерода в цикле и примерно 1-4 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из ки-

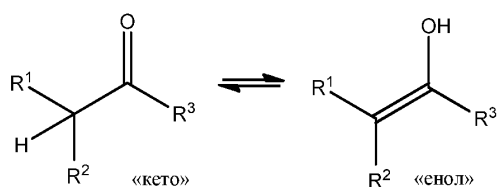
слорода, азота и серы, в кольце. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме, при условии, что кольцо является ароматическим. Такие кольца включают перечисленные, но не ограничиваются ими: пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. Этот термин также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, определенная выше, может быть конденсирована с одним или более колец, выбранных из гетероариллов (с образованием, например, нафтиридинила, такого как 1,8-нафтиридинил), гетероциклоалкилов, (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидронафтиридинила, такого как 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), циклоалкилов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и ариллов (с образованием, например, индазолила), с образованием системы из нескольких конденсированных колец. Соответственно, гетероарил (отдельное ароматическое кольцо или система из нескольких конденсированных колец) содержит примерно 1-20 атомов углерода в цикле и примерно 1-6 гетероатомов в кольце. Такие системы из нескольких конденсированных колец могут необязательно содержать в качестве заместителей одну или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогрупп на карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Подразумевается, что отдельные кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом в любом порядке. Также следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец (как определено выше для гетероарила) может находиться в любом положении указанной системы из нескольких конденсированных колец, включая гетероарильную, гетероциклическую, арильную или карбоциклическую часть системы из нескольких конденсированных колец, и при любом подходящем атоме системы из нескольких конденсированных колец, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Примеры гетероариллов включают, без ограничения перечисленными: пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил бензофуранил, бензимидазолил и тианафенил.

"Гетероциклоалкил" или "гетероцикл" в настоящем документе относится к единственному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической системе из нескольких колец, содержащим по меньшей мере один гетероатом в кольце (по меньшей мере один гетероатом в цикле, выбранный из кислорода, азота и серы). Если не указано иначе, гетероциклоалкильная группа содержит от 5 до приблизительно 20 атомов кольца, например от 5 до 14 атомов кольца, например от 5 до 10 атомов кольца. Соответственно, этот термин включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца), содержащие от приблизительно 1 до 6 атомов углерода в цикле и от приблизительно 1 до 3 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Этот термин также включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членные кольца), содержащие от приблизительно 4 до 9 атомов углерода в цикле и от приблизительно 1 до 3 гетероатомов в цикле, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- и мостиковыми связями, где это допустимо с точки зрения требований валентности. Гетероциклоалкильные группы включают следующие, но не ограничиваются ими: азетидин, азиридин, имидазолидин, имино-оксоимидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, пиперазин, пиперидин, пирразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, N-бромпирролидин, N-хлорпиперидин и т.п. "Гидрокс" или "гидроксил" относится к группе -ОН.

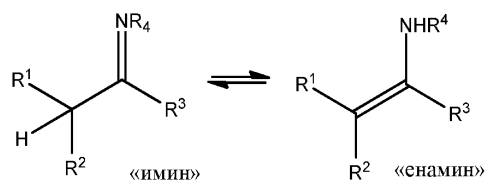
"Оксо" относится к присоединенному двойной связью кислороду (=O). В тех соединениях, где оксогруппа связана с sp^2 -атомом азота, указан N-оксид. Понятно, что могут применяться комбинации химических групп и что специалист в данной области распознает такие комбинации. Например, группа "гидроксикал" обозначает гидроксильную группу, присоединенную к алкильной группе.

Термины "необязательный" или "необязательно" обозначают, что описанное далее событие или обстоятельство может иметь место, но его может и не быть, и что это описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда это событие или обстоятельство не имеет места. Термин "таутомеры" в настоящем документе относится к изомерам соединения, которые отличаются друг от друга положением протона и/или распределением электронов. Соответственно, предусмотрены и описаны как таутомеры, существование которых обусловлено миграцией протонов, так и таутомеры, существование которых обусловлено изменениями валентности, и следует понимать, что для конкретного соединения может существовать более двух таутомеров. Примеры таутомеров включают, но не ограничиваются перечисленными:

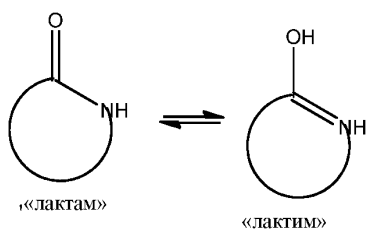
кетто-енольные таутомеры



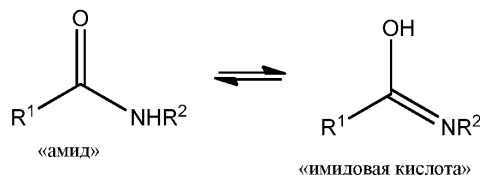
имин-енаминовые таутомеры



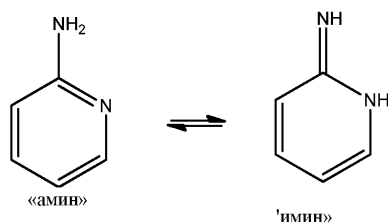
лактам-лактимные таутомеры



таутомеры амид-имидовая кислота



амино-иминовые таутомеры



и таутомерные формы гетероарильных групп, содержащих атом кольца, присоединенный и к фрагменту -NH- кольца, и к фрагменту =N- кольца, такие как присутствуют в пиразолах, имидазолах, бензимидазолах, триазолах и тетразолах (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry (5-е изд.), стр. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001, Katritzky A., Elguero J, с соавт., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976)).

"Фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, пригодным для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или у человека.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой, и которая обладает (или может быть преобразована в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, мундальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная кислота и т.п., и соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, либо замещается ионом металла, например ионом щелочного металла (например, натрия или калия), ионом щелочного металла (например, кальция или магния) или ионом алюминия, или координируется с органическим основанием, таким как диэтанолламин, триэтанол-

ламин, N-метилглюкамин и т.п. Также в это определение включены соли аммония и замещенного или кватернизированного аммония. Представительные неограничивающие списки фармацевтических солей можно найти в источниках S.M. Berge с соавт., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, под ред., 21-е издание, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), на стр. 732, в табл. 38-5; оба эти источника включены в настоящий документ путем ссылки.

"Субъект" и "субъекты" относится к людям, домашним животным (например, собакам и кошкам), сельскохозяйственным животным (например, крупному рогатому скоту, овцам, козам и свиньям), лабораторными животным (например, мышам, крысам, хомякам, морским свинкам, кроликам, собакам и обезьянам) и т.п.

В настоящем тексте "лечение" или "процесс лечения" представляет собой подход к получению полезных или желательных результатов. Для целей настоящего раскрытия полезные или желательные результаты включают перечисленные, но не ограничиваются ими: облегчение симптома и/или уменьшение степени симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном варианте реализации "лечение" или "процесс лечения" включает одно или более из следующего: а) подавление заболевания или состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, причиной которых является заболевание или состояние, и/или снижение степени заболевания или состояния), б) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния), и с) облегчение заболевания или состояния, например обеспечение регрессии клинических симптомов, снижение выраженности болезненного состояния, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни, и/или увеличения периода выживания.

В настоящем тексте "задержка" развития заболевания или состояния обозначает отсрочить, затруднить, замедлить, задержать, стабилизировать и/или отложить развитие заболевания или состояния. Эта задержка может иметь различную продолжительность в зависимости от истории заболевания и/или индивидуума, которого лечат. Как это очевидно для специалиста в данной области, достаточная или значительная задержка может на практике включать предотвращение, и в этом случае у индивидуума не развивается заболевание или состояние. Например, способ, который "задерживает" развитие СПИД представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания на данном временном отрезке и/или снижает степень заболевания на данном временном отрезке, по сравнению с ситуацией, в которой этот способ не используется. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях на значительном числе субъектов. Например, развитие СПИД можно выявить с использованием известных методов, таких как проверка ВИЧ⁺ статуса индивидуума и оценка числа Т-клеток у субъекта или других показателей развития СПИД, таких как крайнее утомление, потеря массы, постоянная диарея, высокая температура, набухшие лимфатические узлы на шее, в подмышечных впадинах или в паху, или присутствие оппортунистического состояния, о котором известно, что оно связано со СПИД (например, состояние, которое обычно не наблюдается у индивидуумов с функционирующей иммунной системой, но возникает у пациентов со СПИД). Развитие может также относиться к прогрессированию заболевания, которое вначале может быть необнаруживаемым, и включать возникновение, рецидив и начало.

В настоящем тексте "предотвращение" или "процесс предотвращения" относится к схеме, которая защищает от возникновения заболевания или нарушения таким образом, что клинические симптомы заболевания не развиваются. Соответственно, "предотвращение" относится к применению терапии (например, введению терапевтического вещества) к субъекту до возникновения обнаруживаемых признаков заболевания у субъекта (например, введению терапевтического вещества субъекту при отсутствии обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъект может представлять собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания или нарушения, как в случае индивидуума, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с развитием или возникновением заболевания или нарушения. Соответственно, термин "предотвращение ВИЧ-инфекции" относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой ВИЧ-инфекции, терапевтического вещества против ВИЧ. Понятно, что субъектом для применения превентивной терапии, направленной против ВИЧ, может быть индивидуум, подверженный риску инфицирования вирусом ВИЧ. В настоящем тексте "подверженный риску" индивидуум представляет собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания, которое лечат. Индивидуум, "подверженный риску", может иметь или не иметь обнаруживаемое заболевание или состояние, и обнаруживаемое заболевание может проявляться или не проявляться у него до лечения описанными в данном документе способами. "Подверженный риску" обозначает, что у индивидуума есть один или больше так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием заболевания или состояния и известны в данной области. Индивидуум с одним или более из этих факторов риска имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивидуум без этого фактора риска (или без этих факторов). Например, индивидуумы, подверженные риску развития СПИД, представляют собой индивидуумов с ВИЧ. В настоящем тексте термин "эффективное количество" относится к количеству, которое эффективно обеспечивает желательный биологический или медицинский ответ, включая количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения заболевания, достаточно для обеспечения такого лечения заболевания.

Эффективное количество будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы и других параметров субъекта, которого лечат. Эффективное количество может включать диапазон количеств. В данной области понимают, что эффективное количество может быть в одной или более дозах, т.е. для достижения желательной конечной точки лечения может требоваться единственная доза или некоторое количество доз. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или большего числа терапевтических агентов, и может считаться, что отдельный агент вводят в эффективном количестве, если в комбинации с одним или большим числом других агентов может быть достигнут или достигается желательный или полезный результат. Подходящие дозы любых вводимых совместно соединений могут быть (необязательно) снижены за счет объединенного действия (например, аддитивных или синергетических эффектов) соединений.

Если прямо не определено иное, настоящее раскрытие включает все таутомеры соединений согласно настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, даже если прямо указан только один таутомер (например, подразумевается, что упоминание одной таутомерной формы включает обе таутомерные формы в тех случаях, когда может существовать пара из двух таутомерных форм). Например, при указании соединения, содержащего лактам (например, через структуру или химическое название), понятно, что соответствующий лактимный таутомер также включен в это раскрытие и описан так же как если бы лактим был указан в явном виде отдельно, или вместе с лактамом. В тех случаях, когда может существовать больше двух таутомеров, настоящее раскрытие включает все такие таутомеры, даже если химическое название и/или структура отражают только один таутомер.

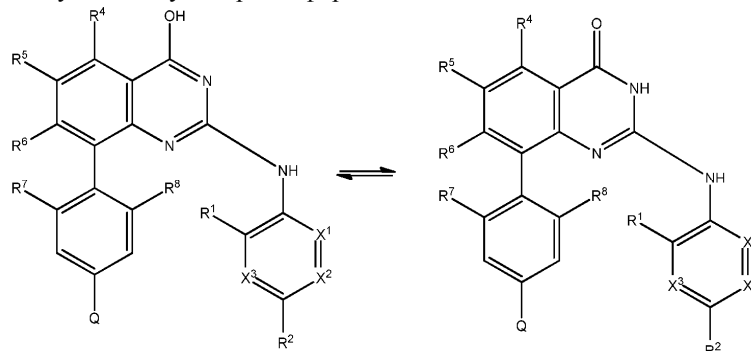
Композиции, описанные в настоящем документе, могут включать соединение согласно настоящему раскрытию в виде рацемической или нерацемической смеси стереоизомеров или могут включать соединение согласно настоящему раскрытию в виде по существу чистого изомера. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Соединения могут существовать в стереоизомерной форме, если они содержат один или более асимметричных центров или двойную связь с асимметричной заменой, и, соответственно, их можно получать в виде отдельных стереоизомеров или смесей. Если не указано иное, предполагается, что описание включает отдельные стереоизомеры, а также смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области (см., например, главу 4 *Advanced Organic Chemistry*, 4-е изд., J. March, John Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1992).

Специалисту в данной области также понятно, что это раскрытие также включает любое соединение, раскрытое в настоящем документе, которое может быть обогащено по любому или всем атомам до соотношений изотопов, превышающих природные, одним или более изотопами, такими как, без ограничения, дейтерий (^2H или D).

Также раскрыты соединения, в которых от 1 до n атомов водорода, связанных с атомом углерода, могут быть заменены на атом дейтерия или D , где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, соответственно, могут быть полезны для увеличения времени полужизни соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируются средствами, хорошо известными в данной области, например, путем применения исходных материалов, в которых один или больше атомов водорода заменены на дейтерий.

Соединения, имеющие конкретную формулу, описанную в настоящем документе, охватывают раскрытое соединение и все их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, стереоизомеры, таутомеры, пролекарства, сольваты и дейтерированные формы, если не указано иное.

В зависимости от конкретных заместителей соединения формулы I могут существовать в таутомерных формах. Понятно, что для определенной структуры соединения могут существовать две и более таутомерных форм. Например, соединение формулы I (где R^3 представляет собой $-\text{OH}$) может существовать, по меньшей мере, в следующих таутомерных формах:

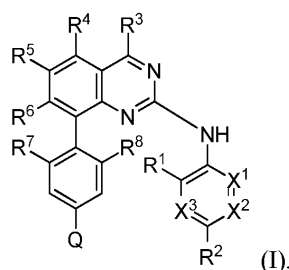


Как это понятно для специалиста в данной области, могут существовать различные другие таутомерные формы, и предполагается, что они входят в объем соединений формулы I. Некоторые описания в настоящем документе в явном виде указывают на "их(его) таутомеры", но следует понимать, что даже

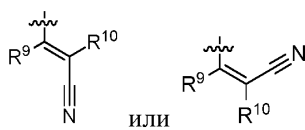
при отсутствии такого выражения таутомеры предусмотрены и описаны. Далее, понятно, что соединения формулы I могут переходить из одних таутомерных форм в другие или существовать при различных соотношениях форма в зависимости от конкретного окружения соединения.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать хиральные центры, которые могут быть в (R)- или (S)-конфигурации, или которые могут включать их смесь. Соответственно, настоящее раскрытие включает стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, в соответствующих случаях, по отдельности, либо смешанные в любых пропорциях. Стереоизомеры могут включать перечисленные, но не ограничиваются ими: энантиомеры, диастереомеры, рацемические смеси и их комбинации. Такие стереоизомеры могут быть получены и разделены с использованием обычных методик, либо путем осуществления реакций энантиомерных исходных материалов, либо путем разделения изомеров соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых в настоящем документе.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут представлять собой соединения формулы (I) с одним или большим числом хиральных центров, которые могут иметь (R)- или (S)-конфигурацию, или которые могут включать их смесь. Настоящее раскрытие включает как рацемические смеси соединения формулы I, так и выделенные изомеры формулы (I) или любого ее варианта. В случаях, когда соединение, раскрытое в настоящем документе содержит более одного хирального центра, некоторые, ни один из или все хиральные центры могут быть энантиомерно обогащены. Соответственно, смеси соединения формулы (I) могут быть рацемическими по одному или большему числу хиральных центров и/или энантиомерно обогащенными по одному или большему числу хиральных центров. Настоящее описание относится к соединению формулы (I)



где Q представляет собой



X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $C(R^{11})$, при условии, что максимум 2 из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой N,

R^1 представляет собой -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^2 представляет собой -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^3 представляет собой -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^4 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^5 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^6 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₆гетероалкил, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^7 представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₁₋₆гетероалкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂, причем каждый C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил и C₁₋₆гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R¹², которые могут быть одинаковыми или разными,

R^8 представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₁₋₆гетероалкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂,

причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^9 представляет собой -H, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^{10} представляет собой -H, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^{11} независимо представляет собой -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил или C_{1-6} гетероалкил, которые могут быть одинаковыми или разными, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN или -NO₂, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил и 5-10-членный гетероцикл необязательно содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из следующих групп: галоген, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN и -NO₂, которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, -NH₂, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{13} , которые могут быть одинаковыми или разными, или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный гетероцикл, и

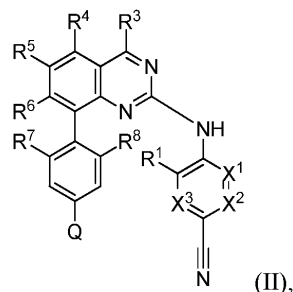
каждый R^{13} независимо представляет собой -CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил или 5-10-членный гетероцикл,

или его таутомер или фармацевтически приемлемой соли.

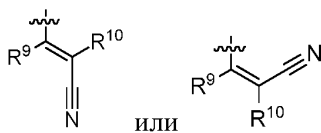
В некоторых вариантах реализации в формуле (I) R² представляет собой -H, -CN, -OR^a или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (I) R² представляет собой -CN.

В одном варианте настоящее описание относится к соединениям формулы (II), которые представляют собой соединения формулы (I)



где Q представляет собой



X¹, X² и X³ каждый независимо представляет собой N или C(R¹¹), при условии, что максимум 2 из X¹, X² и X³ представляют собой N,

R¹ представляет собой -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, галоген или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R³ представляет собой -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R⁴ представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R⁵ представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^6 представляет собой -H, $-OR^a$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{1-6} гетероалкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} гетероалкил, галоген, $-OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, причем каждый C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} гетероалкил, галоген, $-OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, причем каждый C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^9 представляет собой -H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

R^{10} представляет собой -H или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

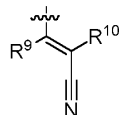
каждый R^{11} независимо представляет собой -H, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, галоген или C_{1-6} алкил, которые могут быть одинаковыми или разными, причем C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{12} , которые могут быть одинаковыми или разными,

каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, галоген, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил и 5-10-членный гетероцикл необязательно содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из следующих групп: галоген, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ и $-NO_2$, которые могут быть одинаковыми или разными,

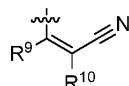
каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил, 5-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно содержит в качестве заместителей 1, 2, 3, 4 или 5 групп R^{13} , которые могут быть одинаковыми или разными, или R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный гетероцикл, и

каждый R^{13} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} гетероалкил или 5-10-членный гетероцикл, или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) Q представляет собой



В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) Q представляет собой



В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $C(R^{11})$, причем 2 из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой N. В некоторых вариантах реализации X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $C(R^{11})$, причем один из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $C(R^{11})$, причем ни один из X^1 , X^2 и X^3 не является N.

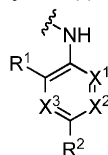
В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой $C(R^{11})$. В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{11})$, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CH, и X^3 представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{11})$, и X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой $C(R^{11})$, X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$. В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) R^1 представляет собой -H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил.

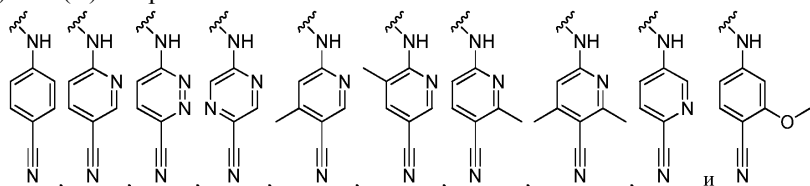
В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 , X^2 и X^3 представляют собой $C(R^{11})$, каждый R^{11} независимо выбраны из -H, $-CN$, $-OR^a$, галогена и C_{1-6} алкила, и R^1 выбран из -H, $-CN$, $-OR^a$, галогена и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации X^1 , X^2 и X^3 представляют собой $C(R^{11})$, каждый R^{11} представляют собой -H, и R^1 представляет собой -H.

В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{11})$, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$, каждый R^{11} независимо выбраны из -H, -CN, -OR^a, галогена и C_{1-6} алкила, и R^1 выбран из -H, -CN, -OR^a, галогена и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{11})$, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$, каждый R^{11} представляют собой -H, и R^1 выбран из -H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой $C(R^{11})$, и X^3 представляет собой $C(R^{11})$, каждый R^{11} представляют собой -H, и R^1 представляет собой -H.

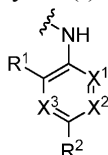
В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II)



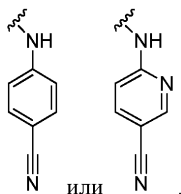
формулы (I) или (II) выбран из



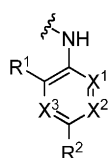
В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II)



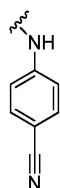
формулы (I) или (II) представляет собой



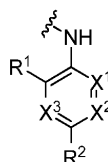
В некоторых вариантах реализации



формулы (I) или (II) представляет собой



В некоторых вариантах реализации



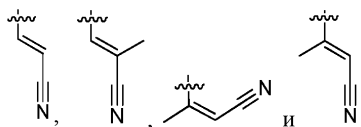
формулы (I) или (II) представляет собой

В некоторых вариантах реализации R⁹ представляет собой -H или метил, и R¹⁰ представляет собой

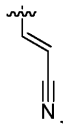
-Н или метил.

В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) R^9 и R^{10} представляют собой -Н.

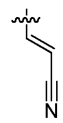
В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) Q выбран из



В некоторых вариантах реализации в формулах (I) и (II) Q представляет собой

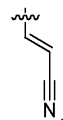


Понятно, что любую переменную для Q формул (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формулах (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) Q представляет собой



и R^3 представляет собой $-NH_2$.

В другом варианте Q представляет собой

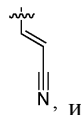


и R^3 представляет собой -ОН.

Понятно, что любую переменную для R^7 формул (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формулах (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) R^7 представляет собой метил, и R^3 представляет собой $-NH_2$. В другом варианте R^7 представляет собой метил, и R^3 представляет собой -ОН. Понятно, что любую переменную для R^8 формулы (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формуле (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) R^8 представляет собой метил, и R^3 представляет собой $-NH_2$. В другом варианте R^8 представляет собой метил, и R^3 представляет собой -ОН. Понятно, что любую переменную для R^4 , R^5 и R^6 формул (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формулах (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой -Н, и R^3 представляет собой $-NH_2$. В другом варианте R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой -Н, и R^3 представляет собой -ОН.

Понятно, что любую переменную для X^1 , X^2 и X^3 формул (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формуле (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой СН, и R^3 представляет собой $-NH_2$. В одном варианте формул (I) и (II), X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой СН, и X^3 представляет собой $-NH_2$. В другом варианте X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой СН, и X^3 представляет собой СН, и R^3 представляет собой -ОН. В другом варианте X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой СН, и R^3 представляет собой -ОН. Понятно, что любую переменную для R^1 формул (I) и (II) можно комбинировать с любой переменной R^3 в формулах (I) и (II), так же как если бы каждая комбинация была приведена в явном виде и отдельно. Например, в одном варианте формул (I) и (II) R^1 представляет собой водород, и R^3 представляет собой $-NH_2$. В другом варианте R^1 представляет собой водород, и R^3 представляет собой -ОН. В некоторых вариантах реализации формул (I) и (II), где R^3 представляет собой $-NH_2$, соединения могут иметь один или более из следующих структурных признаков:

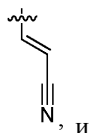
- X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой СН,
- R^7 представляет собой метил,
- R^8 представляет собой метил,
- Q представляет собой



- R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой -Н.

В одном варианте соединения соответствуют по меньшей мере одному из признаков (а)-(е). В другом варианте соединения соответствуют двум или больше (а в некоторых вариантах всем) из признаков (а)-(е). В конкретном варианте соединения соответствуют признаку (а). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а), (b) и (с). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а) и (d). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а) и (е). В некоторых вариантах реализации формул (I) и (II), где R^3 представляет собой -ОН, соединения могут иметь один или более из следующих структурных признаков:

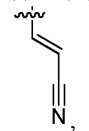
- а) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой СН, и X^3 представляет собой СН,
- б) R^7 представляет собой метил,
- с) R^8 представляет собой метил,
- д) Q представляет собой



- е) R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой -Н.

В одном варианте соединения соответствуют по меньшей мере одному из признаков (а)-(е). В другом варианте соединения соответствуют двум или больше (признаков (а)-(е), а в некоторых вариантах всем). В конкретном варианте соединения соответствуют признаку (а). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а), (b) и (с). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а) и (d). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а) и (е).

В некоторых вариантах реализации формул (I) и (II), где Q представляет собой

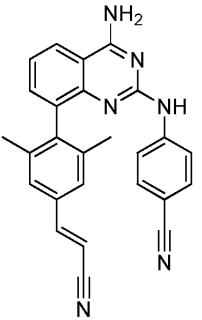
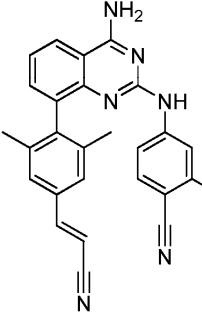
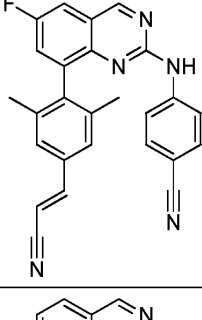
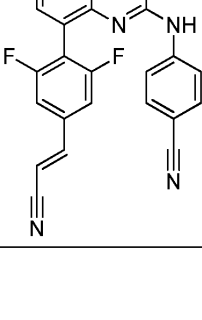


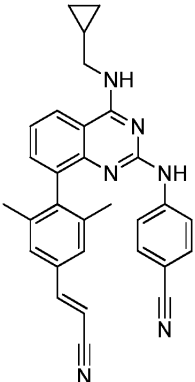
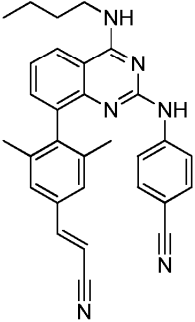
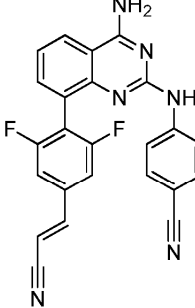
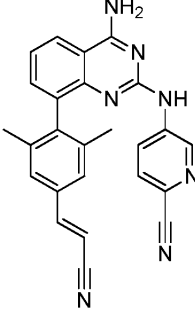
соединение могут иметь один или более из следующих структурных признаков:

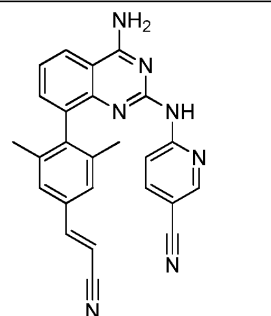
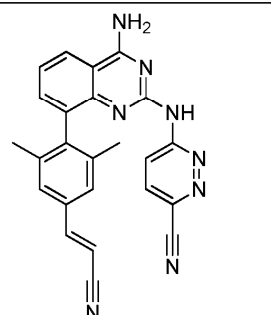
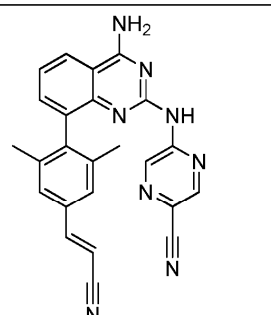
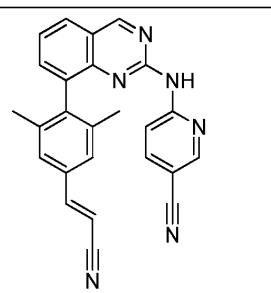
- а) X^1 , X^2 и X^3 каждый представляет собой СН или X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой СН, и X^3 представляет собой СН,
- б) R^3 представляет собой -NH₂ или -ОН,
- с) R^7 и R^8 представляют собой метил,
- д) R^4 , R^5 и R^6 каждый представляет собой -Н.

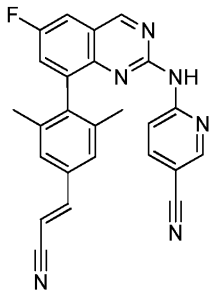
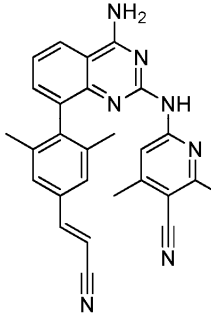
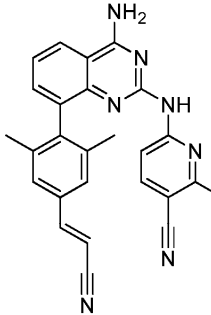
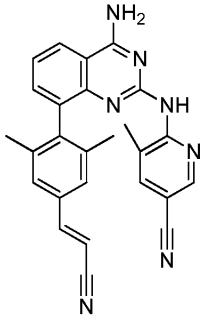
В одном варианте соединения соответствуют по меньшей мере одному из признаков (а)-(d). В другом варианте соединения соответствуют двум или больше признаков (а)-(d) (а в некоторых вариантах всем). В конкретном варианте соединения соответствуют признаку (а). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а) и (b). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а), (b) и (с). В другом варианте соединения соответствуют признакам (а), (b) и (d). Настоящее раскрытие относится к следующим соединениям или их фармацевтически приемлемым солям:

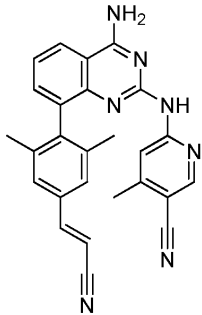
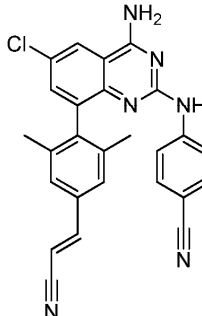
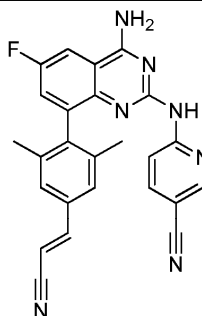
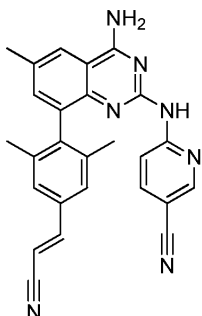
Структура	Идентификатор соединения
	1

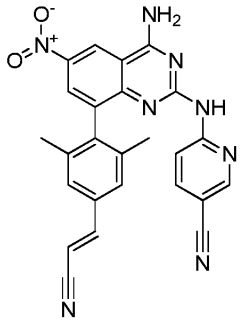
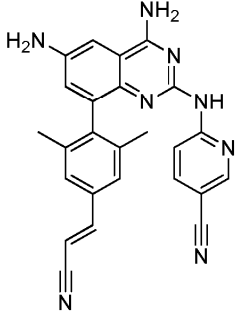
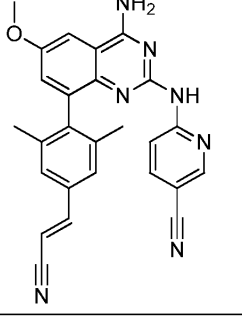
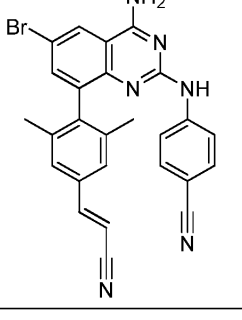
	2
	3
	4
	5

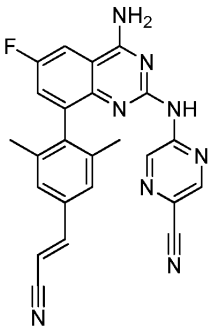
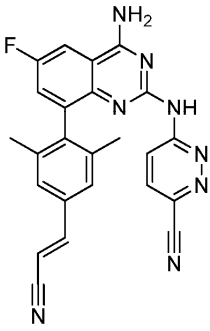
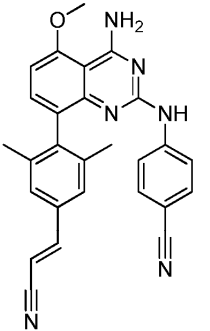
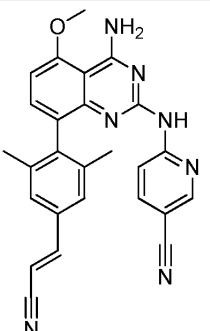
	6
	7
	8
	9

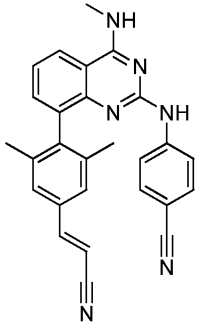
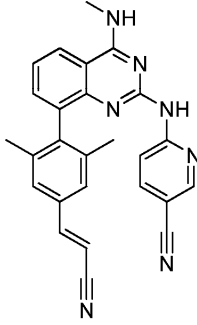
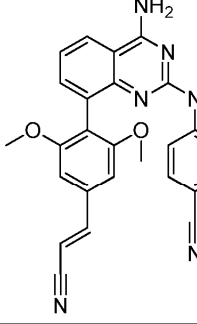
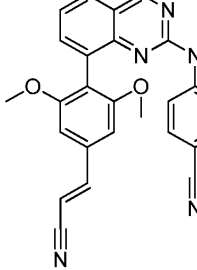
	10
	11
	12
	13

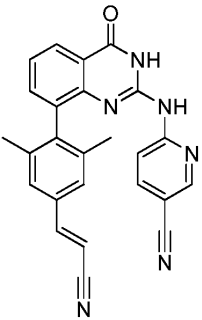
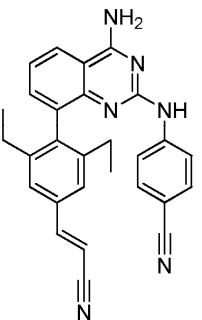
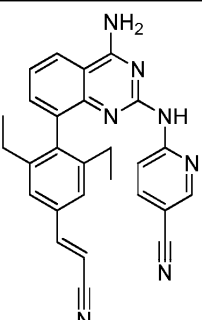
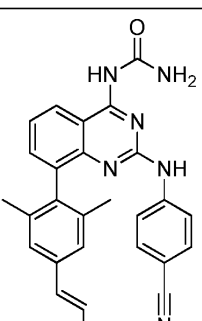
	14
	15
	16
	17

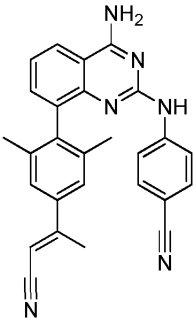
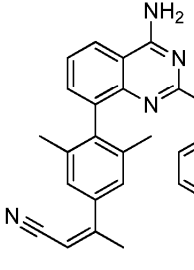
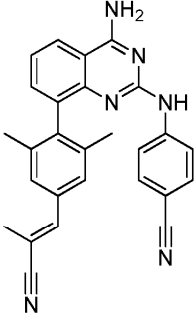
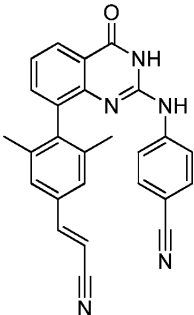
	18
	19
	20
	21

	22
	23
	24
	25

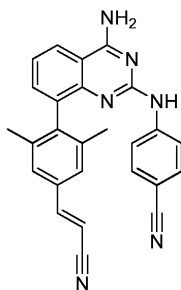
	26
	27
	28
	29

	30
	31
	32
	33

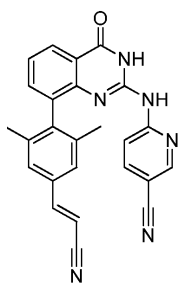
	34
	35
	36
	37

	38
	39
	40
	41

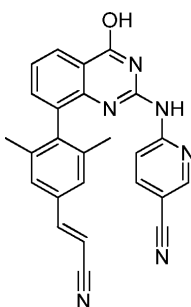
Изобретение относится к следующему соединению или его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли:



Изобретение относится к следующему соединению или его фармацевтически приемлемой соли:



и его таутомерам, таким как



Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть изготовлены с использованием обычных носителей (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала), которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие и т.п. Водные композиции могут быть изготовлены в стерильной форме, и в случае, когда они предназначены для доставки, путем, отличным от перорального, обычно могут быть изотоническими. Все композиции могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как описаны у Rowe с соавт., Handbook of Pharmaceutical Вспомогательные вещества, 5-е издание, American Pharmacists Association, 1986. Вспомогательные вещества могут содержать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводороды, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеаровая кислота и т.п. В некоторых вариантах реализации композиция относится к твердой лекарственной форме, включая твердую пероральную лекарственную форму. pH композиции может варьировать в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 11, но обычно составляет приблизительно от 7 до 10.

Хотя активные ингредиенты можно вводить отдельно, может быть предпочтительно, если они представлены в форме фармацевтических композиций. Композиции, как для ветеринарного применения, так и для применения у человека, содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I), совместно с одним или большим числом фармацевтически приемлемых носителей и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель и один другой терапевтический ингредиент. Носитель (носители) являются "приемлемыми" в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и физиологически безопасны для реципиента композиции.

Композиции представляют собой композиции, подходящие для различных путей введения, включая пероральное введение. Композиции могут быть представлены в удобной дозированной лекарственной форме и могут быть изготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Такие способы включают этап объединения активного ингредиента (например, соединения формулы (I) или его фармацевтической соли) с одним или большим числом неактивных ингредиентов (например, носителем, вспомогательным фармацевтическим веществом и т.д.). Композиции могут быть получены путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или и тем, и другим, с последующим формованием продукта (при необходимости). Методики изготовления в целом описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^е издание, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Пенсильвания, 2006 (США).

Описанные в настоящем документе композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц (дозированная лекарственная форма), включая, без ограничения: капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат одно или более соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и не-

обязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в любой форме, подходящей для предполагаемого пути введения. Прим. применении для перорального применения, например, могут быть изготовлены таблетки, троше, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть изготовлены в соответствии с любым известным в данной области способом изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или больше агентов, включая подсластители, вкусоароматические агенты, красители и консерванты, которые позволяют получить съедобный препарат. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат натрия или кальция, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия, гранулирующие вещества и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгинатная кислота, связующие, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеаровая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут иметь покрытие, нанесенное с использованием любых известных методик, включая микроинкапсуляцию, для задержки дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает устойчивое действие в течение более продолжительного периода. Например, можно применять замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат, отдельно или в комбинации с воском. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьировать в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и конкретного пути введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, объединенного с подходящим и удобным количеством материала - носителя (например, неактивного ингредиента или вспомогательного материала). В некоторых вариантах реализации материал-носитель варьирует от приблизительно 5 до приблизительно 95% от всей композиции (мас.:мас.). Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции согласно этим вариантам реализации могут включать другие агенты, обычно применяемые в данной области, в зависимости от типа конкретной композиции, например композиции, подходящие для перорального применения, могут включать вкусоароматические вещества.

В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая раскрытый в документе активный ингредиент (соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль), в одном варианте не содержит агентов, которые влияют на скорость, с которой метаболизируется активный ингредиент. Соответственно, понятно, что композиции, содержащие соединение формулы (I), в некоторых вариантах реализации не содержат агентов, которые могли бы повлиять на (например, замедлить, затруднить или задержать) метаболизм соединения формулы (I) или какой-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением формулы (I). Также понятно, что любой из способов, наборов, изделий и т.п., подробно описанных в настоящих документах, в некоторых вариантах реализации не содержит агентов, которые могли бы повлиять (например, замедлить, затруднить или задержать) на метаболизм соединения формулы (I) или какого-либо другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением любой формулы (I).

Способы применения.

В настоящем документе раскрыт способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой индивидуума, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого уже развился СПИД. В некоторых вариантах реализации раскрытых в настоящем документе способов соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводят этому индивидууму отдельно, последовательно или одновременно с другим активным ингредиентом для лечения ВИЧ, таким как соединения, ингибирующие протеазу ВИЧ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, ингибиторы полимеризации капсида и другие лекарственные средства для лечения ВИЧ и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лече-

ния СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения любой из формул (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации индивидуум подвержен риску инфицирования вирусом ВИЧ, как в случае субъекта, имеющего один или больше известных факторов риска, связанных с инфицированием вирусом ВИЧ. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли этому индивидууму. В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии ВИЧ-инфекции (например, ВИЧ-1) или репликации вируса ВИЧ (например, HIV-1) или СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой из формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции, или репликации ВИЧ, или СПИД или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека). Один из вариантов реализации относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции или СПИД или для применения в терапевтическом лечении или задержке возникновения СПИД.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для [лечения] ВИЧ-инфекции у индивидуума (например, человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение любой из формул (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах реализации в способах применения осуществляют введение индивидууму (например, человеку), подверженному риску развития СПИД. В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном варианте реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль предназначены для применения в способе лечения ВИЧ-инфекции, или репликации ВИЧ, или СПИД, или задержки возникновения СПИД у индивидуума (например, человека).

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, у которого еще не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой индивидуума, подверженного риску развития СПИД. В некоторых вариантах реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, инфицированного ВИЧ, и у которого уже развился СПИД.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или задержке возникновения СПИД.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в качестве исследовательского инструмента (например, для изучения ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

Пути введения.

Одно или более раскрытых в настоящем документе соединений, имеющих формулу (I) (также называемых в настоящем документе активными ингредиентами), можно вводить с применением любого пути введения, подходящего для заболевания, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, топическое (включая буккальный и сублингвальный), трансдермальный, вагинальный и парентеральное (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Понятно, что предпочтительный путь введения может варьировать в за-

висимости от, например, состояния реципиента. В некоторых вариантах реализации раскрытые соединения являются биодоступными при пероральном введении и могут вводиться перорально.

Схема применения.

Соединения, такие как соединение формулы (I), можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой применения в течение желаемого периода времени или срока, такого как по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно 12 месяцев или больше. В одном варианте соединения вводят по схеме, предусматривающей ежедневное введение или введение с перерывами в течение жизни индивидуума.

Дозировка или частота введения соединения формулы (I) могут быть откорректированы в течение курса лечения на основании суждения врача, который осуществляет введение.

Соединение можно вводить индивидууму (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединения вводят один раз в день.

Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы (I)) можно вводить при величине дозировки соединения формулы I, которая является эффективной. Например, величина дозировки может составлять от 10 до 1000 мг соединения, например от 75 до 100 мг соединения.

Комбинации.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящее раскрытие относится к способу лечения ВИЧ-инфекции, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе или ее фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, которые подходят для лечения ВИЧ-инфекции.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и другой активный ингредиент для лечения ВИЧ для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ. В одном варианте реализации другой активный ингредиент для лечения ВИЧ выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ, причем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, отдельно или последовательно с другим активным ингредиентом для лечения ВИЧ. В одном варианте реализации другой активный ингредиент для лечения ВИЧ выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы (I)), может применяться в комбинации с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов при любой дозировке соединения формулы I (например, от 10 до 1000 мг соединения или от 75 до 100 мг соединения).

В одном варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации раскрыты наборы, содержащие раскрытые в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами. В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представ-

лять собой анти-ВИЧ агент. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е. ингибиторов слияния) и ингибиторов связывания с CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов НАДН оксидазы и G6PD, вакцин против ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние (например, ингибиторов гистондеацетилазы, ингибиторов протеасом, активаторов протеинкиназы С (PKC) и ингибиторов BRD4), соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, ("ингибиторов капсида", например, ингибиторов полимеризации капсида или соединений, разрушающих капсид, ингибиторов нуклеокапсида p7 (NCp7) ВИЧ, ингибиторов белка капсида p24), веществ, улучшающих фармакокинетику, иммунотерапевтических средств (например, модуляторов Pd-1, модуляторов Pd-L1, модуляторов toll-подобных рецепторов, агонистов ИЛ-15), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков (например, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производных Fab), включая молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ, комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфид изомеразы, антагонистов рецептора C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3 -связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитин-лигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов PI3K, соединений, раскрытых в WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Пенсильванский Университет), WO 2013/091096 A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences) и WO 2013/006792 (Pharma Resources) и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), веществ, улучшающих фармакокинетику и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представлено в препарате в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, полезных для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающийся не в каталитическом сайте (или аллостерические), вещества, улучшающие фармакокинетику и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для приема один раз в день. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из следующих:

(1) комбинированное лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из ATRIPLA® (эфавиренз+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), COMPLERA® (EVPLERA®, рилпивирин+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир+кобицистат+тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), комбинаций долутегравир+абакавир сульфат+ламивудин, долутегравир+абакавир сульфат+ламивудин, ламивудин+невирапин+зидовудин, долутегравир+рилпивирин, атазанавир сульфат+кобицистат, дарунавир+кобицистат, эфавиренз+ламивудин+тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат+эмтрицитабин+кобицистат+элвитегравир, Vasc-4x+ромидепсин, дарунавир+тенофовир алафенамид гемифумарат+эмтрицитабин+кобицистат, APH-0812, ралтегравир+ламивудин, KALETRA® (ALUVIA®, лопинавир+ритонавир), атазанавир сульфат+ритонавир, COMBIVIR® (зидовудин+ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, абакавир сульфат+ламивудин, ABC+3TC), TRIZIVR® (абакавир сульфат+зидовудин+ламивудин, ABC+AZT+ 3TC), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин, TDF+FTC), тенофовир+ламивудин и ламиву-

дин+тенофовир дизопроксил фумарат;

(2) ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, лопинавира, ритонавира, нефлинавира, нефлинавира мезилата, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавира, брекканавира, дарунавира, DG-17, TMB-657 (PPL-100) и TMC-310911;

(3) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из делавиридина, делавиридина мезилата, невирапина, этравирина, дапивирина, до-равинира, рилпивирина, эфавиренза, KM-023, VM-1500, лентинана и AIC-292;

(4) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из VTDEX® и VIDEX® EC (диданозин, ddl), зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, зальцитабина, ламивудина, ценсавудина, абакавира, абакавира сульфата, амдоксовира, элвудитабина, аловудина, фосфазида, фозивудина тидоксила, априцитабина, амдоксовира, KP-1461, фосалвудина тидоксила, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира алафенамида фумарата, адефовира, адефовира дипивоксила и фестинавира;

(5) ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикорийевой кислоты, производных цикорийевой кислоты, 3,5-дикаффеолоилхиновой кислоты, производных 3,5-дикаффеолоилхиновой кислоты, аурикарбонической кислоты, производных аурикарбонической кислоты, феноэтилового эфира кофейной кислоты, производных феноэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегравира, элвигтегравира, долутегравира и каботегравира;

(6) ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся в некаталитическом сайте (аллостерические) (NCINI), выбранные из группы, состоящей из CX-05168, CX-05045 и CX-14442;

(7) ингибиторы gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида и альбурвирида;

(8) ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку, выбранные из группы, состоящей из ценикривирока;

(9) ингибиторы gp120 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из Radha-108 (Receptol) и BMS-663068;

(10) ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока, ценикривирока, PRO-140, адаптавира (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) и vMIP (Haimipu);

(11) ингибиторы связывания с CD4, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба;

(12) ингибиторы CXCR4, выбранные из группы, состоящей из плериксафора, ALT-1188, vMIP и Haimipu;

(13) вещества, улучшающие фармакокинетику, выбранные из группы, состоящей из кобицистата и ритонавира;

(14) иммунотерапевтические средства, выбранные из группы, состоящей из dermaVir, интерлейкина-7, Ixgenleucel-T (VRX-496), плаквенила (гидроксихлорохина), пролейкина (альдеслейкина, ИЛ-2), интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n3, пегилированного интерферона альфа, интерферона гамма, гидроксимочевина, микофенолата мофетила (MPA) и его сложное эфиры производного микофенолата мофетила (MMF), WF-10, рибавирина, ИЛ-2, ИЛ-2 XL, ИЛ-12, полимера полиэтиленimina (PEI), гепона, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, модуляторы toll-подобных рецепторов (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 and tlr13), ринтатолимода и IR-103;

(15) вакцины против ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из пептидных вакцин, рекомбинантных белковых субъединичных вакцин, живых векторных вакцин, ДНК-вакцин, вакцин на основе вирусоподобных частиц (псевдовиральных вакцин), пептидных вакцин на основе CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантной вакцины на основе аденовируса-5 с ДНК из разных таксонов (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, вакцины Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцины с поли-ICLC в качестве адъюванта, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp1405V2.TV1+ MF-59, вакцины rVSVINHIV-1 gag, вакцины SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Вичрепола, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR и DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), включая BMS-936559, TMB-360 и молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из бавитуксимаба, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаба), VRC01, A32, 7B2, 10E8 и VRC07;

(17) агенты, обращающие латентное состояние, выбранные из группы, состоящей из ингибиторов

гистондеацетилазы, таких как ромидепсин, вориноостат, панобиноостат, ингибиторов протеасом, таких как велкаде, активаторов протеинкиназы C (PKC), таких как индолактам, простратин, ингенол В и диацилглицерин-лактоны, иономицина, GSK-343, PMA, SAHA, ингибиторов BRD4, ИЛ-15, JQ1, дисульфрама и амфотерицина В;

(18) ингибиторы белка р7 нуклеокапсида ВИЧ (NCp7), выбранные из группы, состоящей из азоди-карбонамида;

(19) ингибиторы созревания ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BMS-955176 и GSK-2838232;

(20) ингибиторы PI3K, выбранные из группы, состоящей из иделалисиба, AZD-8186, бупарлисиба, CLR-457, пиктилисиба, нератиниба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиба, дувелисиба, UCB-5857, таселисиба, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, карбоксиамидотриазола оротата, перифозина, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиба, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, пиларалисиба (pilaralisib), BAY-1082439, пиквитиниба (picuitinib) мезилата, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиба, LY-3023414, SAR-260301 и CLR-1401;

(21) соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Пенсильванский Университет), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096 A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences); и

(22) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из TR-452, МК-8591, REP 9, CYT-107, алиспоровира, NOV-205, IND-02, метэнкефалина, PGN-007, ацеманнана, Гамимуна, SCY-635, проластина, 1,5-дикафелоилхиновой кислоты, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hiviral (H1вираля), IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, МК-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, генотерапевтического средства MazF, BlockAide (Блокейд) и PA-1050040 (PA-040).

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дальнейших вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Эти один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов. В одном из конкретных вариантов реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и средством, улучшающим фармакокинетические параметры. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и средством, улучшающим фармакокинетические параметры. В другом варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ралтегравира, Truvada® (тенофовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин, TDF+FTC), маравирока, энфувиртида, Epzicom® (Ливеха®, абакавир сульфат+ламивудин, ABC+3TC), Trizivir® (абакавир суль-

фат+зидовудин+ламивудин, ABC+AZT+3TC), адефовира, адефовира дипивоксила, Stribild® (элвитегравир+кобицистат+тенфовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), рилпивирина, рилпивирина гидрохлорида, Complera® (Eviplera®, рилпивирина+тенфовира дизопроксила фумарата+эмтрицитабина), кобицистата, Atripla® (эфавиренз+тенфовир дизопроксил фумарат+эмтрицитабин), атазанавира, атазанавира сульфата, долутегравира, элвитегравира, Aluvia® (Kaletra®, лопинавир+ритонавир), ритонавира, эмтрицитабина, атазанавира сульфата+ритонавира, дарунавира, ламивудина, проластина, фосампренавира, фосампренавира кальция, эфавиренза, Combivir® (зидовудин+ламивудин, AZT+3TC), этравирина, нефлинавира, нефлинавира мезилата, интерферона, диданозина, ставудина, индинавира, индинавира сульфата, комбинации тенофовир+ламивудин, зидовудина, невирапина, саквинавира, саквинавира мезилата, альдеслейкина, зальцитабина типранавира, ампренавира, делавиридина, делавиридина мезилата, Radha-108 (Receptol), Hiviral, комбинации ламивудин+тенфовир дизопроксил фумарат, комбинации эфавиренз+ламивудин+тенфовир дизопроксил фумарат, фосфазида, комбинации ламивудин+невирапин+зидовудин, абакавира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с абакавиром сульфатом, тенофовиром, тенофовиром дизопроксидом, тенофовиром дизопроксидом фумаратом, тенофовиром дизопроксидом гемифумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тенофовиром, тенофовиром дизопроксидом, тенофовиром дизопроксидом фумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно применять в комбинации с агентами, раскрытыми в настоящем документе, при любом значении дозировки соединения (например, от 10 до 1000 мг соединения, от 10 до 500 мг, или от 75 до 100 мг соединения), так же как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно применять в комбинации с агентами, раскрытыми в настоящем документе, при любом значении дозировки соединения (например, от 10 до 1000 мг соединения, от 10 до 500

мг или от 75 до 100 мг соединения), так же как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

В некоторых вариантах реализации если соединение, раскрытое в настоящем документе, применяют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, компоненты композиции вводят в режиме одновременного или последовательного введения. В случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, объединяют (применяют в комбинации) с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединение вводят с одним или более другими терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, с одним или более другими терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективные количества соединения, раскрытого в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента. Совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем документе, до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, раскрытого в настоящем документе, в пределах секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, после чего, в течение секунд или минут, вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы в других вариантах реализации разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов вводят первой, после чего вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе в пределах секунд или минут. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, затем после периода, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов вводят первой, затем после периода, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у человека с этой инфекцией или риском инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

В одном варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании раскрыт способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, которые подходят для лечения ВИЧ-инфекции. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дальнейших вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Эти один, два, три или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Применение комбинированной терапии ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации соединения вводят с одним или более другими терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем тексте, с одним или более другими терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем тексте, и одного или более дополнительных терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента. В случае последовательного введения комбинацию можно вводить за два или более введений.

Совместное введение включает введение разовых доз соединений, раскрытых в настоящем документе, до или после введения разовых доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение, раскрытое в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, после чего, в течение секунд или минут, вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы, разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов вводят первой, после чего вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, в пределах секунд или минут. В других вариантах реализации разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем тексте, вводят первой, затем, после периода, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов вводят первой, затем после периода, продолжительность которого измеряется в часах (например, 1-12 ч), вводят разовую дозу соединения, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, объединяют (применяют в комбинации) с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представлено в препарате в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, полезных для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, связывающиеся не в каталитическом сайте (или аллостерические), вещества, улучшающие фармакокинетику и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для приема один раз в день.

Комбинированная терапия ВИЧ.

В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой анти-ВИЧ агент. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, связывающихся не в каталитическом сайте (или аллостерических), ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентное состояние, соединений, нацеленных на капсид ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов ИЛ-13, модуляторов пептидил-пролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфидизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка ТАТ, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Иск, ингибиторов киназы смешанной линии-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов ICAM-3-связывающего неинтегрин 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеиновой конвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DD3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов НАДН оксидазы и G6PD, вещества, улучшающие фармакокинетику, средства генной терапии ВИЧ, вакцины против ВИЧ и их комбинаций.

Комбинированные средства для лечения ВИЧ.

Примеры комбинированных лекарственных средств включают ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовир

дизопроксил fumarat и эмтрицитабин), COMPLERA® (EVTPLEA®, рилпивирин, тенофовир дизопроксил fumarat и эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир дизопроксил fumarat и эмтрицитабин), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил fumarat и эмтрицитабин, TDF+FTC), дарунавир, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат, эфавиренз, ламивудин и тенофовир дизопроксил fumarat, ламивудин и тенофовир дизопроксил fumarat, тенофовир и ламивудин, тенофовир алафенамид and эмтрицитабин, тенофовир алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин, тенофовир алафенамид гемифумарат и эмтрицитабин, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир, COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (LIVEXA®, абакавир сульфат и ламивудин, ABC+3TC), KALETRA® (ALUVIA®, лопинавир и ритонавир), TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин), TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин и ламивудин, ABC+AZT+3TC), атазанавир и кобицистат, атазанавир сульфат и кобицистат, атазанавир сульфат и ритонавир, дарунавир и кобицистат, долутегравир и рилпивирин, долутегравир и рилпивирин гидрохлорид, долутегравир, абакавир сульфат и ламивудин, ламивудин, неврапин и зидовудин, ралтегравир и ламивудин, доравинир, ламивудин и тенофовир дизопроксил fumarat, доравинир, ламивудин и тенофовир дизопроксил, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин, Vass-4x и ромидепсин и APH-0812.

Другие лекарственные средства против ВИЧ.

Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоровир, "Банлек", деферипрон, Гамимун, метэнкефалин, налтрексон, Проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral (H1 вирал), SB-728-T, 1,5-дикафеллоилхиновая кислота, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, Генная терапия AAV-eCD4-Ig, генная терапия MazF, BlockAide (Блокейд), ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo (Иммугло) и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ.

Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, брекенавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нефлинавир, нефлинавир мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.

Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавиридин, делавиридина мезилат, доравинир, эфавиренз, этравирин, лентинан, неврапин, рилпивирин, AIC-292, KM-023 и VM-1500.

Примеры нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовир алафенамид, тенофовир алафенамид fumarat, тенофовир алафенамид гемифумарат, тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил fumarat, тенофовир дизопроксил гемифумарат, VTDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, ценсавудин, диданозин, элвудитабин, фестинавир, фосалвудин тидоксил, фозивудин тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, зальцитабин, зидовудин и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ.

Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикафеллоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикафеллоилхиновой кислоты, ауринкарбоновую кислоту, производные ауринкарбоновой кислоты, феноэтиловый эфир кофейной кислоты, производные феноэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351 и каботегравир.

Примеры связывающихся не в каталитическом сайте, или аллостерических ингибиторов интегразы ВИЧ (NCINI) включают CX-05045, CX-05168, T-169 и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку.

Примеры ингибиторов проникновения ВИЧ в клетку (слияния) включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы связывания с CD4, ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), TD-0680 и vMIP (Haimipu).

Примеры ингибиторов gp41 включают альбувирид, энфувиртид и сифувиртид.

Примеры ингибиторов связывания с CD4 включают ибализумаб.

Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) и BMS-663068.

Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ.

Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176 и GSK-2838232.

Средства, обращающие латентное состояние.

Примеры средств, обращающих латентное состояние, включают ингибиторы гистондеацетилазы

(HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкаде, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анирид, и гидроксамовая кислота), ИЛ-15, JQ1, дисульфрам, амфотерицин В и GSK-343. Примеры ингибиторов гистондеацетилазы включают ромидеписин, вориностат и панобиноостат.

Примеры активаторов PKC включают индолактамы, простратин, ингенол В, и диацилглицерин-лактоны.

Ингибиторы капсида.

Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы белка р7 нуклеокапсида ВИЧ (NCp7), такие как азидокарбонамид и ингибиторы белка капсида р24.

Иммунотерапевтические средства.

Примеры иммунотерапевтических средств включают модуляторы toll-подобных рецепторов, такие как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13, модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток (Pd-1), модуляторы лиганда 1 программируемой гибели клеток (Pd-L1), Агонисты ИЛ-15, DermaVir, интерлейкин-7, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин (альдеслейкин, ИЛ-2), интерферон альфа, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа, интерферон гамма, гидроксимочевина, микофенолат мофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолат мофетил (MMF), рибавирин, полимер полиэтиленимин (PEI), гепон, ринтатолимод, ИЛ-12, WF-10, VGV-1, M0R-22, GS-9620, BMS-936559 и IR-103.

Ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы (PI3K).

Примеры ингибиторов PI3K включают идедалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, карбоксиамидотриазол оротат, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифозин, пиктилисиб, пиларалисиб (pilaralisib), пиквитиниб (piquitinib) мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, таселисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки.

Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Производные Fab, BMS-936559, TMB-360, и молекулы, нацеленные на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ.

Примеры молекул, нацеленных на гликопротеин gp120 или gp41 ВИЧ включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 и VRC07.

Вещества, улучшающие фармакокинетику.

Примеры веществ, улучшающих фармакокинетику, включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты.

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Пенсильванский Университет), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim) и U.S. 20100143301 (Gilead Sciences).

Вакцины против ВИЧ.

Примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, рекомбинантные белковые субъединичные вакцины, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантную вакцину на основе аденовируса-5 с ДНК из разных таксонов (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, мРНК-вакцину HIV-TriMix, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, вакцины с поли-ICLC в качестве адъюванта, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp1405V2.TV1+MF-59, вакцину rVSVIN HIV-1 gag, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIV AX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, AD VAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, такие как псевдовирионная вакцина.

Комбинированная терапия ВИЧ.

В конкретном варианте реализации соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фарма-

цветически приемлемая соль применяется в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфапиренз, тенофовир дизопроксил фумарат, и эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивири, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин, TDF+FTC), адефовира, адефовира дипивоксила, кобицистата, эмтрицитабина, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамид агемифумарата, TRI-UMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин), долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина, ралтегравира, ралтегравира и ламивудина, маравирока, энфувиртида, ALUVTA® (KALETRA®, лопинавир и ритонавир), COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин, AZT+3TC), EPZICOM® (LIVEXA®, абакавир сульфат и ламивудин, ABC+3TC), TRIZIVIR® (абакавира сульфата, зидовудина и ламивудина, ABC+AZT+3TC), рилпивирина, рилпивирина гидрохлорида, атазанавира сульфата и кобицистата, атазанавира и кобицистата, дарунавира и кобицистата, атазанавира, атазанавира сульфата, долутегравира, элвитегравира, ритонавира, атазанавира сульфата и ритонавира, дарунавира, ламивудина, проластина, фосампренавира, фосампренавира кальция, эфапиренза, этравирина, нефлинавира, нефлинавира мезилата, интерферона, диданозина, ставудина, индинавира, индинавира сульфата, тенофовира и ламивудина, зидовудина, невирапина, саквинавира, саквинавира мезилата, альдеслейкина, зальцитабина, типранавира, ампренавира, делавиридина, делавиридина мезилата, Radha-108 (рецептола), H1viral (H1вирал), ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата, эфапиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата, фосфазида, ламивудина, невирапина и зидовудина, абакавира и абакавира сульфата.

В одном из конкретных вариантов реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и средством, улучшающим фармакокинетические параметры. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и средством, улучшающим фармакокинетические параметры. В другом варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовиром дизопроксилем, тенофовиром дизопроксилем фумаратом, тенофовиром дизопроксилем гемифумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с тенофовиром, тенофовиром дизопроксилем, тенофовиром дизопроксилем фумаратом, тенофовиром алафенамидом или тенофовиром алафенамидом гемифумаратом. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы (I)), может применяться в комбинации с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов при любой дозировке соединения формулы (I) (например, от 50 до 1000 мг соединения).

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 или 10-30 мг те-

нофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно комбинировать (применять в комбинации) с предложенными в настоящем документе агентами при любой величине дозировки (например, от 50 до 500 мг соединения), так же как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать (применять в комбинации) с предложенными в настоящем документе агентами при любой величине дозировки (например, от 50 до 500 мг соединения), так же как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и в явном виде.

В одном варианте реализации предложены наборы, содержащие раскрытое в настоящем документе соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

Наборы и изделия.

Настоящее раскрытие относится к набору, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, как в случае применения в лечении ВИЧ или СПИД или в качестве исследовательского инструмента. Инструкции по применению обычно представляют собой инструкции в письменной форме, хотя электронные носители для хранения данных (например, магнитная дискета или оптический диск) также приемлемы.

Настоящее раскрытие также относится к фармацевтическому набору, содержащему один или больше контейнеров, содержащих соединение любой из формул (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно к такому контейнеру (контейнерам) может прилагаться уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических средств, отражающее одобрение указанного органа для изготовления, применения или продажи для применения у человека. Каждый компонент (в случае присутствия более чем одного компонента) может быть упакован в отдельный контейнер, или некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допустимо с точки зрения перекрестной реактивности и срока хранения. Наборы могут быть представлены в дозированных лекарственных формах, упаковках без деления на дозы (например, в многодозовых упаковках) или в дозах меньше стандартной). Наборы также могут включать несколько единичных доз соединений и инструкции по применению и могут быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и применения в аптеках (например, аптеках при больницах или аптеках с рецептурным отделом).

Также раскрыто изделие, содержащее единицу дозировки соединения любой формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в способах, описанных в настоящем документе. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, склянки, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и т.п. Изделие также может быть стерилизовано и/или герметизировано.

Настоящее раскрытие также относится к способам и промежуточным соединениям, которые можно применять для лечения описанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Доступно множество общих источников, описывающих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7^е издание, Wiley-Interscience, 2013.)

Соединения, описанные в настоящем документе, можно очищать любыми средствами, известными в данной области, включая хроматографические средства, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно применять любые подходящие стационарные фазы, включая

обычные и обращенные фазы и ионные смолы. Чаще всего раскрытые соединения очищают путем хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2-е изд., под ред. L.R. Snyder, J.J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979, и *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, 1969.

В ходе любого процесса получения описанных соединений может быть необходимо или желательно защищать чувствительные или реактивные группы на любых участвующих в процессе молекулах. Такая защита может быть достигнута за счет использования обычных защитных групп как описано в стандартных работах, таких как T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley, Нью-Йорк 2006 (Нью-Йорк, США). Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии известными в данной области способами. Ниже будут описаны примеры химических веществ, которые можно применять в способах согласно вариантам реализации настоящего изобретения, со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, описывающие в общем путь их получения согласно настоящему документу, и следующие далее конкретные примеры. Специалисты поймут, что для получения различных соединений с настоящим случаем можно легко подобрать исходные материалы таким образом, чтобы провести заместители, присутствие которых желательно в конечном соединении, через реакционную схему с использованием защитных групп или без них, в зависимости от конкретной ситуации, с получением целевого продукта. В альтернативном варианте может быть необходимо или желательно применять вместо конечного целевого заместителя подходящую группу, которую можно провести через реакционную схему и заменить подходящим целевым заместителем. Кроме того, специалист поймёт, что преобразования, показанные в приведенных ниже схемах, можно осуществлять в любом порядке, совместимом с данными функциональными или боковыми группами. В предпочтительном варианте каждую из реакций, показанных в общих схемах, осуществляют при температуре от приблизительно 0°C до температуры дефлегмации используемого органического растворителя. Если не указано иное, переменные имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Репрезентативные пути синтеза соединений, раскрытых в настоящем документе, описаны в приведенных ниже схемах, и, в частности, в следующих далее примерах.

Варианты реализации относятся также к способам и промежуточным соединениям, которые можно применять для получения описанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Доступно множество общих источников, описывающих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7-е изд., Wiley-Interscience, 2013.). *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2-21, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки, содержит обзор реакции обмена фторида меди (VI), который также можно применять в схемах синтеза.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно очищать любыми средствами, известными в данной области, включая хроматографические средства, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно применять любые подходящие стационарные фазы, включая обычные и обращенные фазы и ионные смолы. Чаще всего раскрытые соединения очищают путем хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2-е изд., под ред. L.R. Snyder, J.J. Kirkland, изд.: John Wiley and Sons, 1979, и *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ред.), Springer-Verlag, Нью-Йорк, 1969.

В ходе любого процесса получения описанных соединений может быть необходимо или желательно защищать чувствительные или реактивные группы на любых участвующих в процессе молекулах. Такая защита может быть достигнута за счет использования обычных защитных групп как описано в стандартных работах, таких как T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley, Нью-Йорк 2006 (Нью-Йорк, США). Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии известными в данной области способами. Ниже будут описаны примеры химических веществ, которые можно применять в способах согласно вариантам реализации настоящего изобретения, со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза, описывающие в общем путь из получения согласно настоящему документу, и следующие далее конкретные примеры.

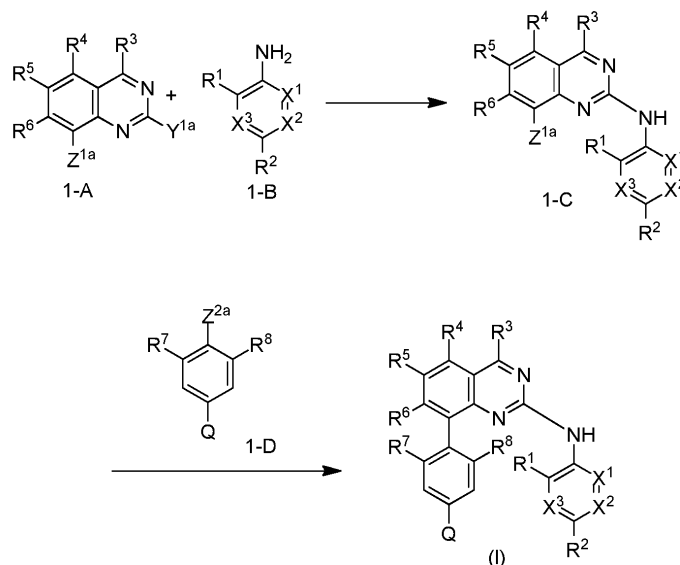
Специалисты поймут, что для получения различных соединений с настоящим случаем можно легко подобрать исходные материалы таким образом, чтобы провести заместители, присутствие которых желательно в конечном соединении, через реакционную схему с использованием защитных групп или без них, в зависимости от конкретной ситуации, с получением целевого продукта. В альтернативном варианте может быть необходимо или желательно применять вместо конечного целевого заместителя подходящую группу, которую можно провести через реакционную схему и заменить подходящим целевым заместителем. Кроме того, специалист поймёт, что преобразования, показанные в приведенных ниже схемах, можно осуществлять в любом порядке, совместимом с данными функциональными или боковыми группами. Каждую из реакций, показанных в общих схемах, можно проводить при температуре от приблизительно 0°C до температуры дефлегмации используемого органического растворителя. Если не указано иное, переменные имеют значения, определенные выше для формулы (I).

Репрезентативные пути синтеза соединений, раскрытых в настоящем документе, описаны в приве-

денных ниже схемах, и, в частности, в следующих далее примерах.

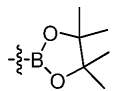
Схема 1 демонстрирует репрезентативный пример синтеза соединений согласно вариантам реализации. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

Схема 1



На схеме 1 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям. Также на схеме 1, как обсуждается ниже, Y^{1a} , Z^{1a} и Z^{2a} представляют собой группы-предшественники для образования необходимых связей и групп в формуле (I). Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или с помощью хорошо известных процедур синтеза. Синтез формулы 1-D обсуждается ниже в схемах 4 и 5. На схеме 1 осуществляется реакция нуклеофильного замещения между соединением формулы 1-A и 1-B с получением соединения формулы 1-C. Аминогруппа формулы 1-B реагирует с соединением формулы 1-A и вытесняет Y^{1a} , который представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат, мезилат и тозилат. В некоторых случаях Y^{1a} представляет собой галоген, такой как йод, бром или хлор.

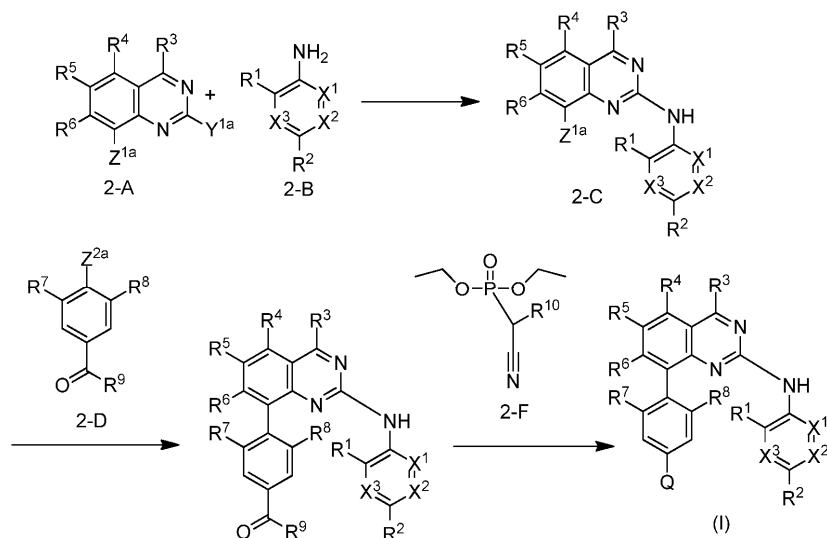
Далее в схеме 1 происходит реакция сочетания между формулами 1-C и 1-D с получением соединения формулы (I). В некоторых случаях можно применять катализируемую палладием реакцию арилгалогенида и бороорганического соединения (например, реакция сочетания Судзуки). При проведении реакции сочетания Судзуки Z^{1a} в формуле 1-C может представлять собой галогенид, такой как йод или бром, а Z^{2a} в формуле 1-D может представлять собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты. В некоторых случаях Z^{2a} представляет собой



В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия дихлорид.

Далее в схеме 1 в качестве альтернативной реакции сочетания между формулами 1-C и 1-D можно применять катализируемую палладием реакцию между олово-органическим соединением и арилгалогенидом (например, реакцию сочетания Стилле) с получением соединения формулы (I). В реакции Стилле Z^{1a} в формуле 1-C может представлять собой органическое соединение олова ($-SnR_4$, где R представляет собой алкильную группу), и Z^{2a} в формуле 1-D может представлять собой галогенид, такой как йод или бром. В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0). Схема 2 представляет собой репрезентативный пример синтеза соединений согласно вариантам реализации изобретения. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

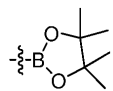
Схема 2



На схеме 2 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^1 , X^2 , X^3 и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям. Также на схеме 2, как обсуждается ниже, Y^{1a} , Z^{1a} и Z^{2a} представляют собой группы-предшественники для образования необходимых связей и групп в формуле (I). Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или с помощью хорошо известных процедур синтеза.

В схеме 2 проводится реакция нуклеофильного замещения между соединением формулы 2-A и 2-B с получением соединения формулы 2-C. Аминогруппа формулы 2-B реагирует с соединением формулы 2-A и вытесняет Y^{1a} , который представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат, мезилат и тозилат. В некоторых случаях Y^{1a} представляет собой галоген, такой как йод, бром или хлор.

Далее в схеме 2 проводится реакция сочетания между формулами 2-C и 2-D с образованием соединения формулы 2-E. В некоторых случаях можно применять катализируемую палладием реакцию арил-галогенида и бороорганического соединения (например, реакция сочетания Судзуки). При проведении реакции сочетания Судзуки Z^{1a} в формуле 2-C может представлять собой галогенид, такой как йод или бром, а Z^{2a} в формуле 2-D может представлять собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты. В некоторых случаях Z^{2a} представляет собой

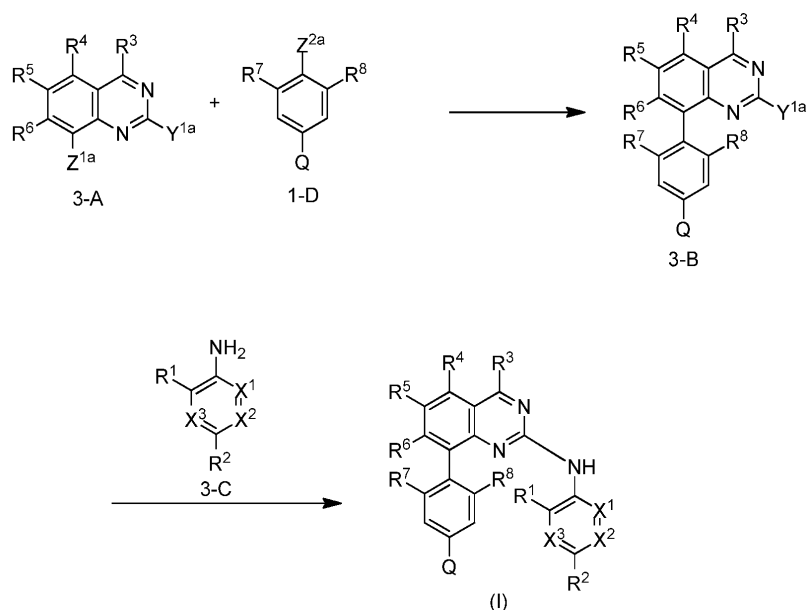


В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид.

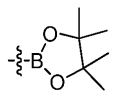
Далее в схеме 2 в качестве альтернативной реакции сочетания между формулами 2-C и 2-D можно применять катализируемую палладием реакцию между олово-органическим соединением и арилгалогенидом (например, реакцию сочетания Стилле) с получением соединения формулы (I). В реакции Стилле Z^{1a} в формуле 2-C может представлять собой органическое соединение олова ($-\text{SnR}_4$, где R представляет собой алкильную группу) и Z^{2a} в формуле 2-D может представлять собой галогенид, такой как йод или бром. В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0). Далее, в схеме 2 проводят реакцию сочетания между формулами 2-D и 2-E с получением соединения формулы (I). В некоторых случаях можно применять реакцию сочетания между стабилизированным фосфонатным карбанионом и альдегидом (например, реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса).

Схема 3 представляет собой репрезентативный пример синтеза соединений согласно вариантам реализации изобретения. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

Схема 3



На схеме 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям. Также на схеме 3 как обсуждается ниже, Y^{1a} , Z^{1a} и Z^{2a} представляют собой группы-предшественники для образования необходимых связей и групп в формуле (I). Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или с помощью хорошо известных процедур синтеза. Синтез формулы 1-D обсуждается ниже в схемах 4 и 5. В схеме 3 проводится реакция сочетания между формулами 3-A и 1-D с образованием соединения формулы 3-B. В некоторых случаях можно применять катализируемую палладием реакцию арилгалогенида и бороорганического соединения (например, реакция сочетания Судзуки). При проведении реакции сочетания Судзуки Z^{1a} в формуле 3-A может представлять собой галогенид, такой как йод или бром, а Z^{2a} в формуле 1-D может представлять собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты. В некоторых случаях Z^{2a} представляет собой

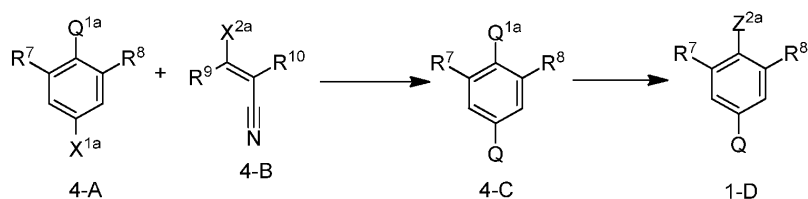


В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий дихлорид.

Далее в схеме 3 в качестве альтернативной реакции сочетания между формулами 3-A и 1-D можно применять катализируемую палладием реакции между олово-органическим соединением и арилгалогенидом (например, реакцию сочетания Стилле) с получением соединения формулы (I). В реакции Стилле Z^{1a} в формуле 1-C может представлять собой органическое соединение олова ($-\text{SnR}_4$, где R представляет собой алкильную группу), а Z^{2a} в формуле 1-D может представлять собой галогенид, такой как йод или бром. В некоторых случаях этап сочетания включает палладиевый катализатор, такой как бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0). Далее, в схеме 3 реакция осуществляется нуклеофильного замещения между соединением формулы 3-B и 3-C с получением соединения формулы (I). Аминогруппа формулы 3-C реагирует с соединением формулы 3-B и вытесняет Y^{1a} , который представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат, мезилат и тозилат. В некоторых случаях Y^{1a} представляет собой галоген, такой как йод, бром или хлор.

Схема 4 демонстрирует репрезентативный пример синтеза формулы 1-D. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

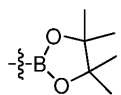
Схема 4



На схеме 4, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям. Также на схеме 4, как обсуждается ниже, Q^{1a} , X^{1a} и X^{2a} представляют собой группы-предшественники для образования необходимых связей и групп в формуле 1-D. Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или с помощью хорошо известных процедур синтеза.

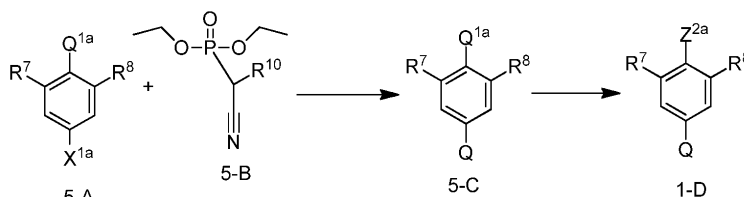
На схеме 4 осуществляется реакция сочетания между формулами 4-А и 4-В с образованием соединения формулы 4-С. В некоторых случаях можно применять арилгалогениды и алкеновые соединения (например, реакцию сочетания Хека). В случае реакции сочетания Хека X^{1a} в формуле 4-А может представлять собой галогенид, такой как йод или бром, а X^{2a} в формуле 4-В может представлять собой водород. Реакция сочетания Хека может быть осуществлена в присутствии палладиевый катализатор, такой как ацетат палладия(II) в комбинации с три(о-толил)фосфином.

Далее в схеме 4 Q^{1a} в формуле 4-А и 4-С представляет собой группу-предшественник бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты в формуле 1-Д, где Z^{2a} представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты. Проводят реакцию борилирования формулы 4-С с получением соединения формулы 1-Д. В некоторых случаях можно применять реакцию сочетания 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) с арилгалогенидом (например, Реакцию борилирования Майяра (Miyaura)). В реакции борилирования Майяра (Miyaura), Q^{1a} в формуле 4-С может представлять собой галогенид, такой как йод или бром. В некоторых случаях можно проводить реакцию соединения формулы 4-С с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) с получением соединения формулы 1-Д, в котором Z^{2a} представляет собой



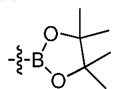
В некоторых случаях этап борилирования включает палладиевый катализатор, такой как ацетат палладия(II) в комбинации с дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином. Можно применять другие реакции борилирования. Схема 5 демонстрирует другой репрезентативный пример синтеза формулы 1-Д. Эта методология совместима с большим количеством различных функциональных групп.

Схема 5



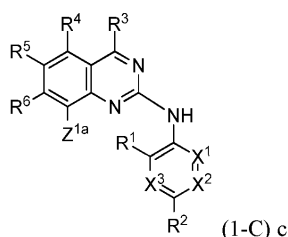
На схеме 5, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям. Также на схеме 5, как обсуждается ниже, Q^{1a} и X^{1a} представляют собой группы-предшественники для образования необходимых связей и групп в формуле 1-Д. Исходные материалы могут быть получены у коммерческих поставщиков или с помощью хорошо известных процедур синтеза. В схеме 5 осуществляют реакцию сочетания между формулами 5-А и 5-В с образованием соединения формулы 5-С. В некоторых случаях можно применять реакцию сочетания между стабилизированным фосфонатным карбанионом и альдегидом (например, реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса). В реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса X^{1a} в формуле 4-А может представлять собой альдегид или кетон (например, X^{1a} представляет собой $-CHO$ или $-C(O)R^9$).

Далее, в схеме 5 Q^{1a} в формуле 5-А и 5-С представляет собой группу-предшественник бороновой кислоты в формуле 1-Д, причем Z^{2a} представляет собой бороновая кислота. Проводят реакцию борилирования формулы 5-С с получением соединения формулы 1-Д. В некоторых случаях можно применять реакцию кросс-сочетания 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) с арилгалогенидом (например, реакцию борилирования Майяра (Miyaura)). В реакции борилирования Майяра (Miyaura) Q^{1a} в формуле 5-С может представлять собой галогенид, такой как йод или бром. В некоторых случаях может быть проведена реакция формулы 5-С с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксабороланом) с получением соединения формулы 1-Д, где Z^{2a} представляет собой

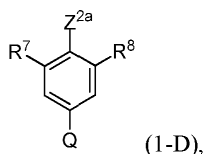


В некоторых случаях этап борилирования включает палладиевый катализатор, такой как ацетат палладия(II) в комбинации с дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфином. Можно применять другие реакции борилирования.

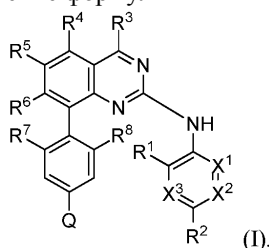
Соответственно, как подробно описано в настоящем документе, настоящее раскрытие относится к способу получения соединения согласно настоящему раскрытию, включающему осуществление реакции соединения формулы



соединением формулы

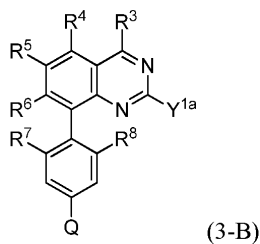


в результате чего образуется соединение формулы

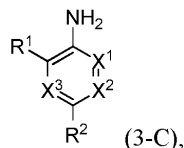


где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X^1, X^2, X^3, Z^{1a}, Z^{2a}$ и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям.

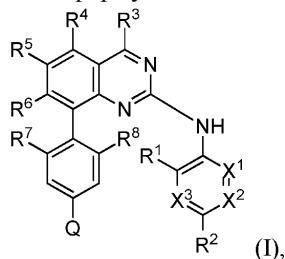
Соответственно, как подробно описано в настоящем документе, настоящее раскрытие относится к способу получения соединения согласно настоящему раскрытию, включающему осуществление реакции соединения формулы



с соединением формулы



в результате чего образуется соединение формулы



причем $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X^1, X^2, X^3, Y^{1a}$ и Q соответствуют приведенным в настоящем документе определениям.

В некоторых случаях описанные выше способы дополнительно включают этап формирования соли соединения, раскрытого в настоящем документе. Варианты реализации относятся к другим способам, описанным настоящем документе, и к продукту, полученному любым из описанных в настоящем документе способов. За исключением тех случаев, когда указано иное, способы и методики согласно вариантам реализации настоящему изобретению осуществляют в целом в соответствии с обычными методами, хорошо известными и описанными в различных общих и более специальных источниках, и обсуждаемых в настоящем описании. См., например, Loudon, Organic Chemistry, 5-е издание, Нью-Йорк: Oxford Univer-

sity Press, 2009, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7-е изданию, Wiley-Interscience, 2013.

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура - значение

Ac - ацетил

B₂pin₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-окстаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)

bs - широкий синглет

° C - градусов Цельсия

d - дублет

ДХМ - 1-хлорметан

dd - дублет дублетов

DIPEA - *N,N*-диизопропилэтиламин

ДМФА - *N,N*-диметилформамид

ДМСО- диметилсульфоксид

dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

dtbpf - 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен

EC₅₀ - концентрация, обеспечивающая половину максимального эффекта

эфвив./экв. - эквиваленты

Et - этил

EtOH - этанол

г - граммы

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

час/ч - часы

Гц - Герц

J - константа связывания

ВЭЖХ - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

М - моль

m - мультиплет

m/z - отношение массы к заряду

M^+ - пик массы

Me - метил

mg - миллиграмм

МГц - мегагерц

мин - минута

мл - миллилитр

мМ - миллимоль

мм - миллиметр

ммоль - миллимоль

мол. - моль

МС - масс-спектрометрия

MW (MB) - микроволновый

нМ - наномолярный

NMP - *N*-метил-2-пирролидон

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

$P(oTol)_3$ - три(*o*-толил)фосфин

$P(t-Bu)_3$ - три-*трет*-бутилфосфин

$Pd_2(dba)_3$ - трис(дибензилиденацетон)палладий(0)

q - квартет

колич. - количественный

R_f - коэффициент удерживания

РТ/КТ/К.Т. - комнатная температура

s - синглет

нас. - насыщенный

SPhos - дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

t - триплет

ТФУК - Трифторуксусная кислота

TMS - триметилсилил

Tr/tr - время удерживания

УФ - ультрафиолет

масс. - массовый (весовой)

Xantphos - (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфин)

δ - химический сдвиг

мкл - микролитр

мкм - микромолярный

мкмоль - микромоль

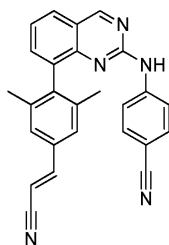
Приведенные ниже примеры являются исключительно иллюстративными и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Если не оказано иное, препаративную ВЭЖХ ВЭЖХ осуществляют на систем Gilson HPLC, с использованием полупрепаративной колонки 21,2×250 мм 10 мкм C18 Phenomenex Gemini и градиента 0-100% ацетонитрила в воде в качестве подвижной фазы с 0,1% трифторуксусной кислоты при скорости потока 20 мл/мин. Химические названия для всех полученных соединений генерировали с использованием ПО ChemBioDraw 12.0.

Хотя структуры в приведенных ниже примерах изображены в виде определенных геометрических изомеров, в заголовке и/или описании примера могут быть приведены определенной геометрический изомер (например, E- или Z-изомера) или некоторое соотношение E- и Z-изомеров.

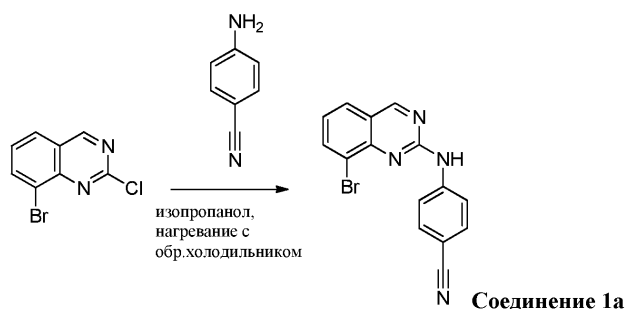
Для очистки и исследования некоторых соединений, описанных в нижеследующих примерах, использовали следующие методы.

Метод ВЭЖХ 1 - колонка Phenomenex Gemini-NX 3 мкм C18 110Å, 100×2 мм 3 мкм, ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты, 0-7,0 мин 0-100% ацетонитрила, скорость потока 0,5 мл/мин. Метод ВЭЖХ 2 - колонка Gemini 5 мкм C18 110Å, 50×4,60 мм 5 мкм, ацетонитрил с 0,1% уксусной кислоты, вода с 0,1% уксусная кислоты, градиент: 0-3,5 мин 5-100% ацетонитрила, скорость потока 2 мл/мин. Метод ВЭЖХ 3 - колонка Kinetex 2,6 мкм C18 100Å, 50×3,00 мм, ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, вода с 0,1% муравьиной кислоты, градиент: 0-1,4 мин 2-100% ацетонитрила, 1,4-1,8 мин 100% ацетонитрила, 1,8-1,85 мин 100-2% ацетонитрила, 1,85-2 мин 2% ацетонитрила, скорость потока 1,8 мл/мин.

Пример 1. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 1

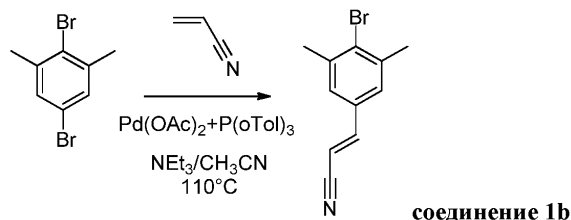


Этап 1. Синтез 4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 1a)



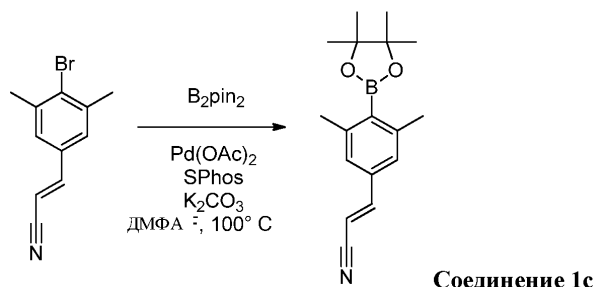
Смесь 8-бром-2-хлорохинолина (1,0 г, 4,10 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-27609) и 4-цианоанилина (533 мг, 4,52 ммоль, Sigma-Aldrich) в изопропанол (15 мл) нагревали при нагревании с обратным холодильником в течение 15 ч. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали дважды холодным изопропанолом (2×10 мл). Продукт сушили на воздухе, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 1a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,28 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H). Масс-спектрометрия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₁₅H₁₀N₄Br [M+H] 325,00834, эксп. 325,00821. ВЭЖХ (m/z) 325,0 [M+H], время удерживания = 4,69 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 1b)



К раствору 2,5-дибром-1,3-диметилбензола (2640 мг, 10 ммоль, Oakwood Products, Inc. - 018507) в безводном ацетонитриле (25 мл) добавляли палладия(II) ацетат (112 мг, 0,5 ммоль), акрилонитрил (531 мг, 10 ммоль), три(отолил)фосфин (131 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламин (4 мл, 30 ммоль), затем смесь продували аргоном и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток. Его подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали неочищенный продукт, который обрабатывали ультразвуковой ванне с гексаном (10 мл) в течение 10 мин. Продукт осаждали из раствора и собирали фильтрацией. Твердые вещества промывали холодным гексаном, в результате чего получали соединение 1b. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) нет сигнала МС, время удерживания = 2,78 мин (метод ВЭЖХ 2).

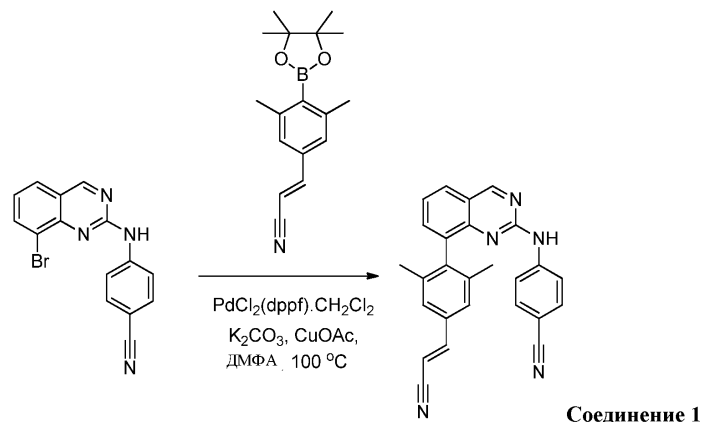
Этап 3. Синтез (E)-3-(3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилонитрила (соединения 1c)



Смесь соединения 1b (391 мг, 1,66 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (630 мг, 2,48 ммоль), карбоната калия (687 мг, 5 ммоль), ацетата палладия(II) (19 мг, 0,08 ммоль) и дигексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (SPhos, 85 мг, 0,21 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (20 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток, который очищали хроматогра-

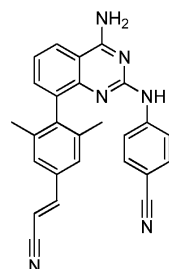
фией на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали соединение 1с. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,84 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,37 (s, 12H). ВЭЖХ (m/z) 284,3 [M+H], время удерживания = 2,85 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 4. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 1)

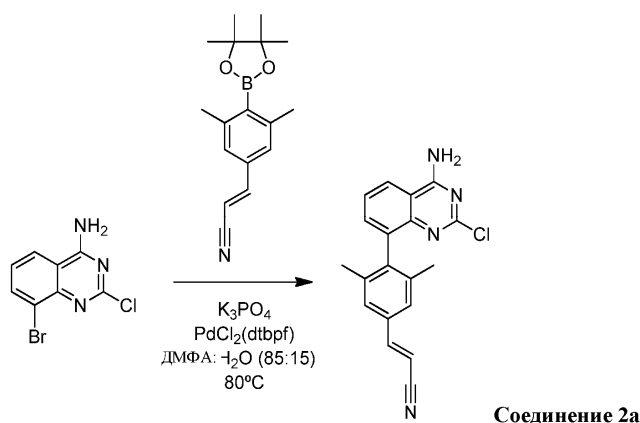


Смесь соединения 1a (50 мг, 0,15 ммоль), соединения 1с (129 мг, 0,45 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (100 мг, 0,12 ммоль), карбоната калия (64 мг, 0,45 ммоль) и ацетата меди(I) (19 мг, 0,15 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (5 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и подвергали неочищенную смесь хроматографии на силикагеле (градиент от 0-30% этилацетат в изо-гексанах). Неочищенный продукт снова очищали методом ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 1. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70-7,87 (m, 4H), 7,63 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,40 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,62 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,94 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением -ESI $^+$) расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_5$ [M+H] 402,17132, эксп. 402,17126. ВЭЖХ (m/z) 402,2 [M+H], время удерживания = 4,91 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 2. (E)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 2



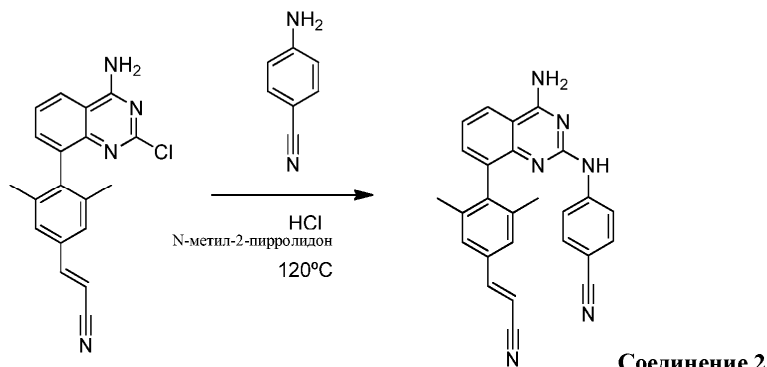
Этап 1. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлорохиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 2a)



Смесь 8-бром-2-хлорохиназолин-4-амин (129 мг, 0,5 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28702), соединения 1с (184 мг, 0,65 ммоль), трехосновного фосфата калия (159 мг, 0,75 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (65 мг, 0,10 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилфор-

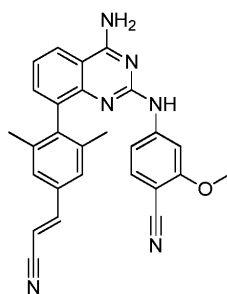
амид:вода (85:15, 40 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния, добавляли 0,5 объемного эквивалента гексана и фильтровали эту смесь через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали остаток диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2а. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (bs, 2H), 8,28 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,86 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 335,2 [M+H], время удерживания = 2,48 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 2. Синтез (Е)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 2)

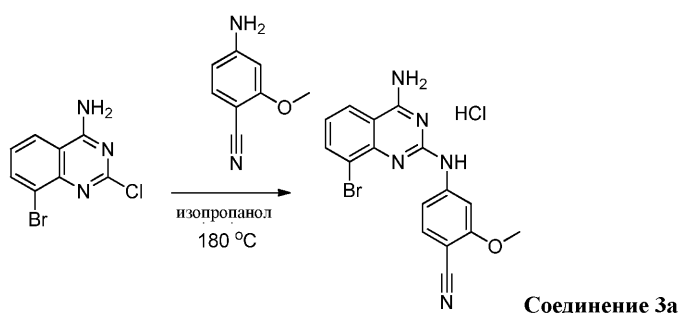


Смесь соединения 2а (100 мг, 0,30 ммоль), 4-цианоанилина (46 мг, 0,388 ммоль, Sigma-Aldrich) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4М, 7 мкл, 0,03 ммоль) в сухом N-метил-2-пирролидоне (2 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль). Через 15 мин добавляли воду (5 мл), твердый продукт отфильтровывали и промывали водой. Неочищенный остаток разбавляли в смеси дихлорметана диэтилового эфира (1:1, 5 мл), а затем обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 3 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,44 (s, 1H), 8,18 (dd, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,48 (dd, J=7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,2, 7,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,91 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₂₆H₂₁N₆ [M+H] 417,1822, эксп. 417,1820. ВЭЖХ (m/z) 417,2 [M+H], время удерживания = 4,68 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 3. (Е)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-метоксibenзонитрил - соединения 3



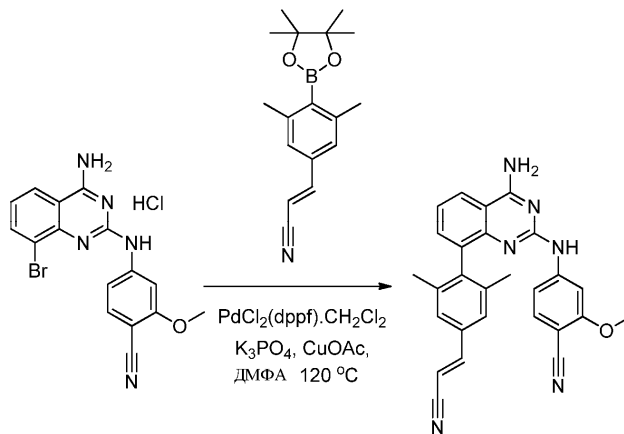
Этап 1. Синтез 4-((4-амино-8-бромхиназолин-2-ил)амино)-2-метоксibenзонитрила гидрохлорида (соединения 3а)



Смесь 8-бром-2-хлорохиназолин-4-амина (259 мг, 1 ммоль, Ark Pharm Inc., AK-28702) и 4-амино-2-

метоксибензонитрила (222 мг, 1,5 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-77827) в изопропанол (7 мл) нагревали микроволновым излучением при 180°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый продукт отфильтровывали и промывали холодным изопропанолом, а затем диэтиловым эфиром и гексаном, в результате чего получали соединение 3а в виде соли с HCl. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,37-7,04 (m, 5H), 3,99 (s, 3H). ВЭЖХ (m/z) 370,3 [M+H], время удерживания = 2,43 мин (метод ВЭЖХ 2).

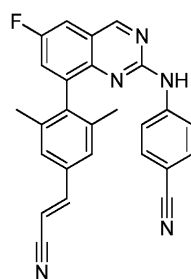
Этап 2. Синтез (Е)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-метоксибензонитрила (соединения 3)



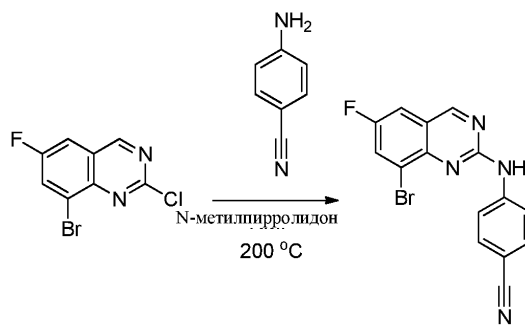
Соединение 3

Смесь соединения 3а (50 мг, 0,14 ммоль), соединения 1с (76 мг, 0,27 ммоль), [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (33 мг, 0,04 ммоль), трехосновного фосфата калия (86 мг, 0,41 ммоль) и ацетата меди(I) (2 мг, 0,01 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (5 мл) продували аргоном и нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды солевым раствором, сушили над сульфатом магния, добавляли 1 объемный эквивалент гексана и фильтровали эту смесь через 3-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении и подвергали неочищенную смесь хроматографии на силикагеле (градиент от 5-50% этилацетат в изогексанах). Затем продукт повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали соль трифторуксусной кислоты соединения 3. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25 (bs, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,30 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,26-6,95 (m, 1H), 6,53 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,93 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 447,4 [M+H], время удерживания = 2,39 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 4. (Е)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 4



Этап 1. Синтез 4-((8-бром-6-фторхиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 4а)

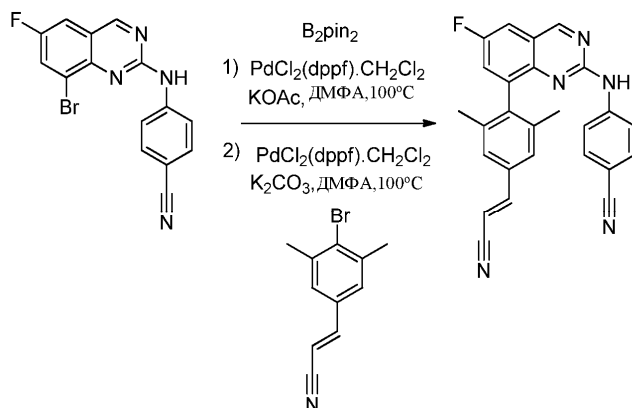


Соединение 4а

Смесь 8-бром-2-хлор-6-фторхиназолина (500 мг, 1,91 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-93358) и 4-амино-

бензонитрила (250 мг, 2,12 ммоль, Sigma-Aldrich) в сухом N-метилпирролидоне нагревали микроволновым излучением при 200°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 5-50% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4а. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,26 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,7 Гц, 2H). ВЭЖХ (m/z) 343,0 [M+H], время удерживания = 4,72 мин (метод ВЭЖХ 1).

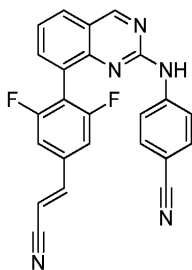
Этап 2. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 4)



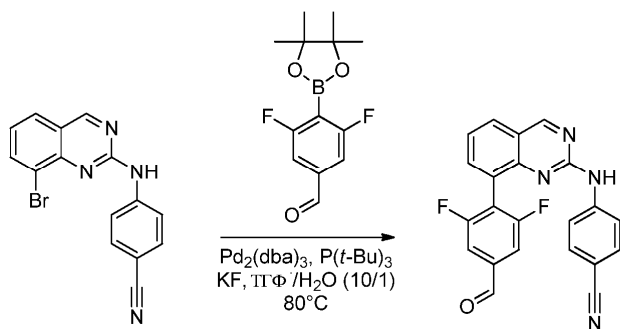
Соединение 4

Смесь соединения 4а (50 мг, 0,14 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (40 мг, 0,16 ммоль), ацетата калия (60 мг, 0,61 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (50 мг, 0,061 ммоль), в сухом N,N-диметилформамиде (5 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли смесь соединения 1b (33 мг, 0,14 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (50 мг, 0,061 ммоль) и карбоната калия (90 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 5-50% этилацетат в изо-гексанах). Неочищенный продукт снова очищали методом ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,60 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,92 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 420,1 [M+H], время удерживания = 4,85 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 5. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-дифторфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 5 (смесь E/Z = 4/1)



Этап 1. Синтез 4-((8-(2,6-дифтор-4-формилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединение 5а)

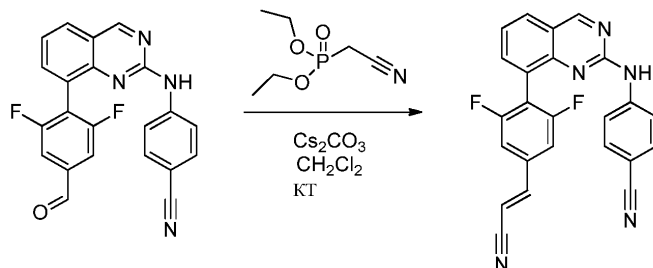


Соединение 5а

Смесь соединения 1а (40 мг, 0,12 ммоль), 3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (66 мг, 0,24 ммоль, Sigma-Aldrich) и фторида калия (24 мг, 0,4 ммоль) в смеси тетра-

гидрофуран/вода (10:1, 10 мл) продували аргоном и добавляли трис(дибензилиденацетон)палладий(0) (68 мг, 0,07 ммоль), а затем три-трет-бутилфосфин (36 мкл, 0,14 ммоль). Эту смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 20-80% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 5а. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=6,9 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 2H). ВЭЖХ (m/z) 387,1 [M+H], время удерживания = 4,67 мин (метод ВЭЖХ 1).

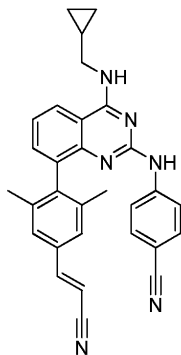
Этап 2. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-дифторфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 5) (смесь E/Z = 4/1)



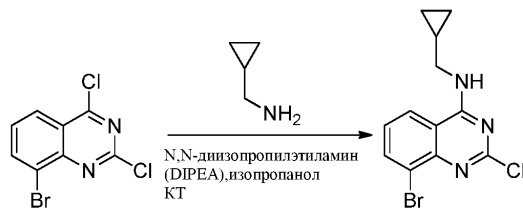
Соединение 5

Карбонат цезия (1,5 г, 4,6 ммоль) добавляли к раствору соединения 5а (70 мг, 0,18 ммоль) и ди-этил(цианометил)фосфоната (32 мкл, 0,2 ммоль) в сухом дихлорметане (25 мл) и медленно удаляли растворитель при пониженном давлении при 30°C. Полученную реакционную смесь отстаивали в течение ночи при комнатной температуре. К остатку добавляли дихлорметан и отфильтровывали твердые вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток посредством ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 5 в виде смеси E/Z изомеров 4/1. ¹H-ЯМР для E-изомера (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,0 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 6,81 (d, J=16,7 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 410,1 [M+H], время удерживания = 4,76 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 6. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-((циклопропилметил)амино)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединения 6



Этап 1. Синтез 8-бром-2-хлор-N-(циклопропилметил)хиназолин-4-амин (соединение 6а)

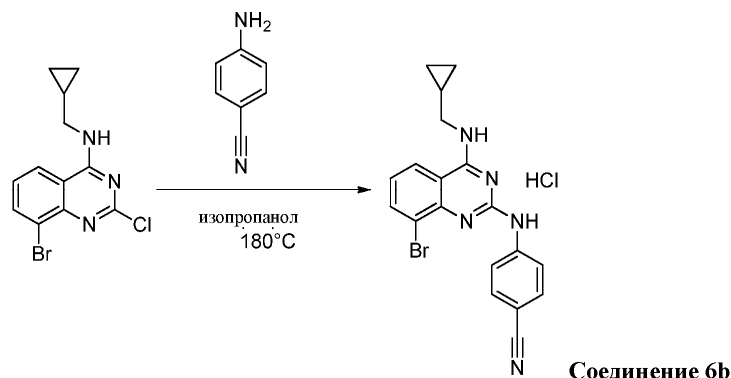


Соединение 6а

Циклопропилметанамин (95 мкл, 1,1 ммоль) и N-этилдизопропиламин (0,35 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-2,4-дихлорхиназолина (278 мг, 1 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28703) в изопропанол (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали водой (2×5 мл) и пентаном (3×5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 6а. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,30 (dd, J=8,3 Гц, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=7,7 Гц, J=1,3 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,41-3,35 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 2H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₁₂H₁₂N₃BrCl [M+H] 311,9898, эксп. 311,9898. ВЭЖХ (m/z) 312,0 [M+H], время удерживания 4,59 мин (метод ВЭЖХ 1).

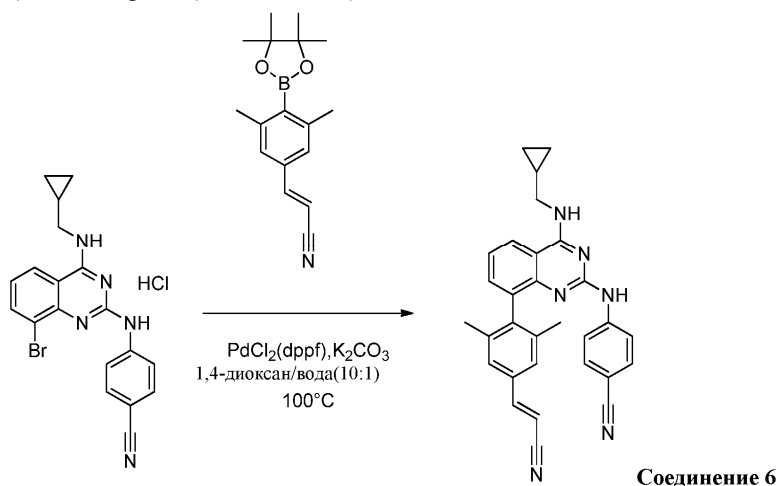
Этап 2. Синтез 4-((8-бром-4-((циклопропилметил)амино)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила гид-

рохлорида (соединения 6b)



Смесь соединения 6a (156 мг, 0,5 ммоль) и 4-аминобензонитрила (71 мг, 0,6 ммоль, Sigma-Aldrich) в изопропанол (5 мл) нагревали микроволновым излучением при 180°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый продукт отфильтровывали и промывали дважды холодным изопропанолом, а затем три раза пентаном, в результате чего получали соединение 6b в виде соли с HCl. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,15-7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,37-0,32 (m, 2H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₁₉H₁₇N₅Br [M+H] 394,0662, эксп. 394,0661. ВЭЖХ (m/z) 394,0 [M+H], время удерживания 4,29 мин (метод ВЭЖХ 1).

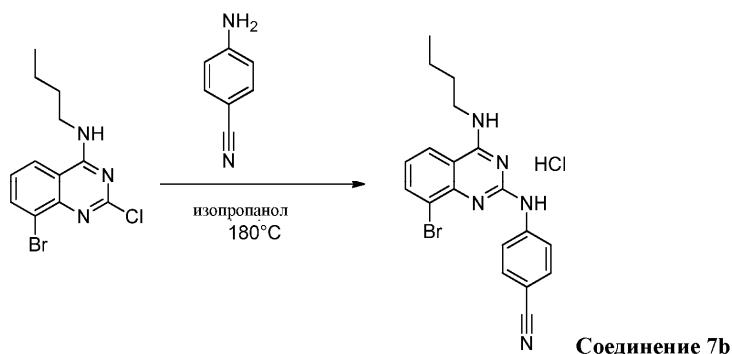
Этап 3. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-((циклопропилметил)амино)хи-назолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 6)



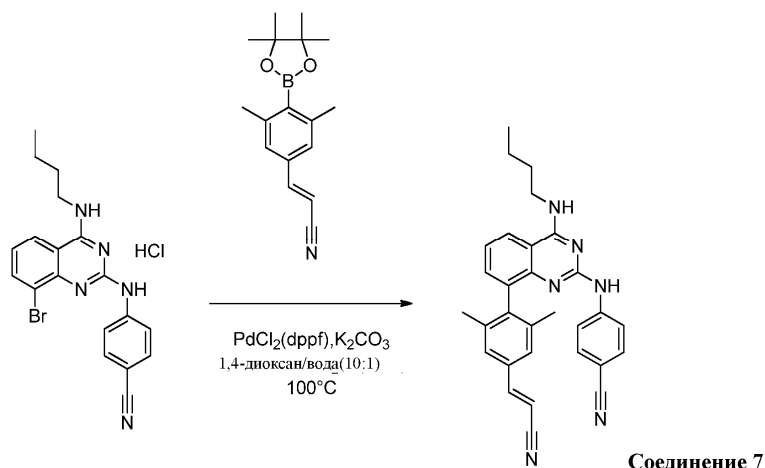
Смесь соединения 6b (65 мг, 0,15 ммоль), соединения 1c (64 мг, 0,23 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (37 мг, 0,05 ммоль) и карбоната калия (104 мг, 0,75 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10:1, 5 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент от 20-40% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 6. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,39 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, J=7,2 Гц, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,53-0,47 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₃₀H₂₇N₆ [M+H] 471,2292, эксп. 471,2292. ВЭЖХ (m/z) 471,2 [M+H], время удерживания 4,05 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 7. (E)-4-((4-(Бутиламино)-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хи-назолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединения 7

Этап 2. Синтез 4-((8-бром-4-(бутиламино)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила гидрохлорида (соединения 7b)

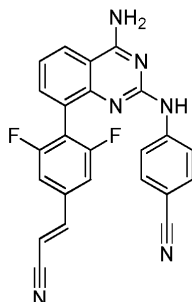


Этап 3. Синтез (Е)-4-(((4-(бутиламино)-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 7)

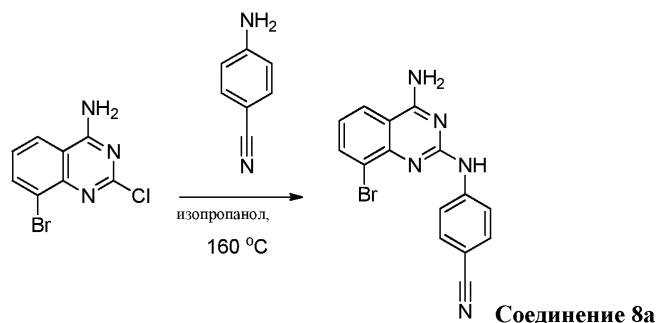


Смесь соединения 7b (65 мг, 0,15 ммоль), соединения 1с (64 мг, 0,23 ммоль), [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (37 мг, 0,05 ммоль), и карбоната калия (104 мг, 0,75 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10:1, 5 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент от 20-40% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,25-8,16 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, J=7,1 Гц, J=1,3 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H). MS-ESI⁺ m/z (%): 473 (100, M+H⁺), 495 (20, M+Na⁺), Масс-спектрометрия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₃₀H₂₉N₆ [M+H] 473,2448, эксп. 473,2448. ВЭЖХ (m/z) 473,3 [M+H], время удерживания 4,14 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 8. (Е)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-дифторфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 8 (смесь Е/З= 3/2)

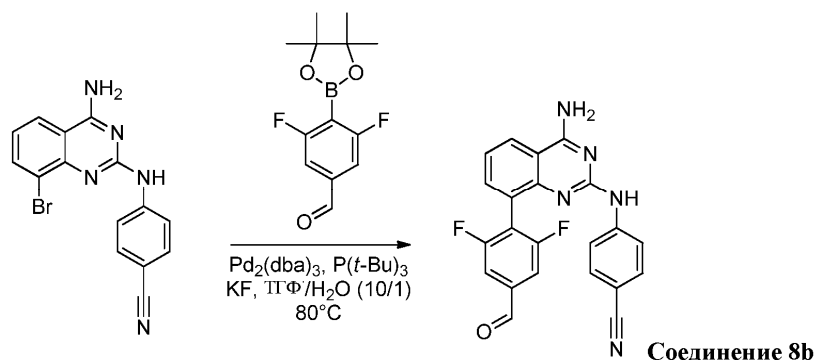


Этап 1. Синтез 4-((4-амино-8-бромхиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 8a)



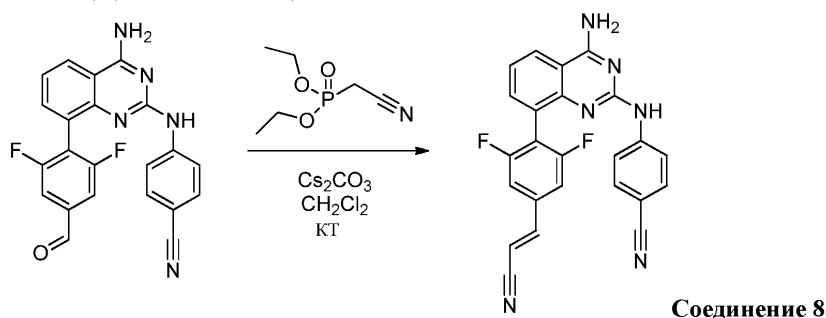
Смесь 8-бром-2-хлорохиназолин-4-амина (259 мг, 1 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28702) и 4-аминобензонитрила (130 мг, 1,1 ммоль, Sigma-Aldrich) в изопропанол (5 мл) нагревали микроволновым излучением при 160°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый продукт отфильтровывали и промывали холодным изопропанолом, а затем диэтиловым эфиром, в результате чего получали соединение 2a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,74 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H). Масс-спектрометрия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₁₅H₁₁N₅Br [M+H] 340,0192, эксп. 340,0192. ВЭЖХ (m/z) 340,0 [M+H], время удерживания = 4,06 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 4-((4-амино-8-(2,6-дифтор-4-формилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 8b)



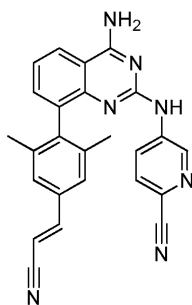
Смесь соединения 8a (120 мг, 0,36 ммоль), 3,5-дифтор-4-(4,4,5,5-третрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (285 мг, 1,06 ммоль, Sigma-Aldrich) и фторида калия (102 мг, 1,76 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/вода (10:1, 30 мл) продували аргоном и добавляли трис(дибензилиденацетон)палладий(0) (195 мг, 0,213 ммоль), а затем три-трет-бутилфосфин (103 мкл, 0,43 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 20-80% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8b. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,29 (dd, J=8,2 Гц, J=1,1 Гц, 2H), 7,87-7,73 (m, 6H), 7,44-7,34 (m, 3H). ВЭЖХ (m/z) 401,9 [M+H], время удерживания = 4,28 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-дифторфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 8) (смесь E/Z = 3/2)

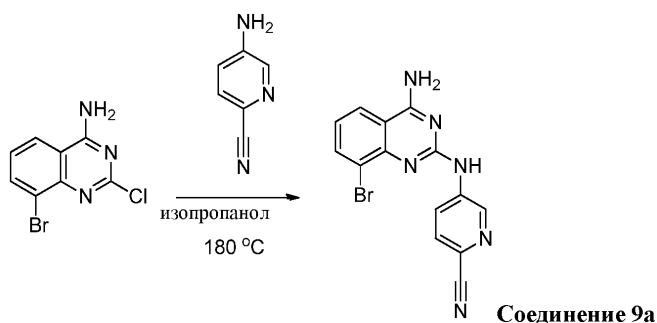


Карбонат цезия (2,5 г, 7,69 ммоль) добавляли к раствору соединения 8b (74 мг, 0,18 ммоль) и ди-этил(цианометил)фосфоната (30 мкл, 0,18 ммоль) в сухом дихлорметане (25 мл) и медленно удаляли растворитель при пониженном давлении при 30°C. Полученную реакционную смесь отстаивали в течение ночи при комнатной температуре. К остатку добавляли дихлорметан и отфильтровывали твердые вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток посредством ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8 в виде смеси E/Z изомеров 3/2. ¹H-ЯМР для E-изомера (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 2H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,72 (d, J=7,3, 2H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,77 (d, J=16,7 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 424,9 [M+H], время удерживания = 3,46 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 9. (E)-5-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пиколинонитрил - соединение 9

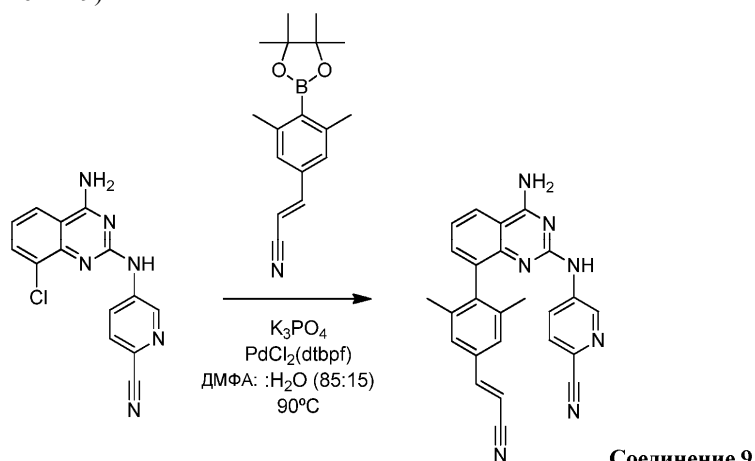


Этап 1. Синтез 5-((4-амино-8-бромхиназолин-2-ил)амино)пиколинонитрила (соединения 9a)



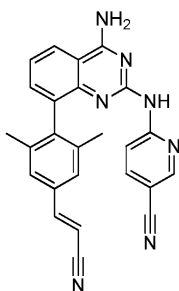
Смесь 8-бром-2-хлорохиназолин-4-амина (500 мг, 1,9 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28702) и 5-аминопиколионитрила (253 мг, 2,1 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-26123) в изопропанол (10 мл) нагревали в атмосфере аргона микроволновым излучением при 180°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый продукт отфильтровывали и промывали холодным изопропанолом, а затем диэтиловым эфиром и гексаном, в результате чего получали соединение 9a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,35 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,85 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,23-7,10 (m, 2H). ВЭЖХ (m/z) 343,2 [M+H], время удерживания = 2,31 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 2. Синтез (E)-5-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пиколионитрила (соединения 9)

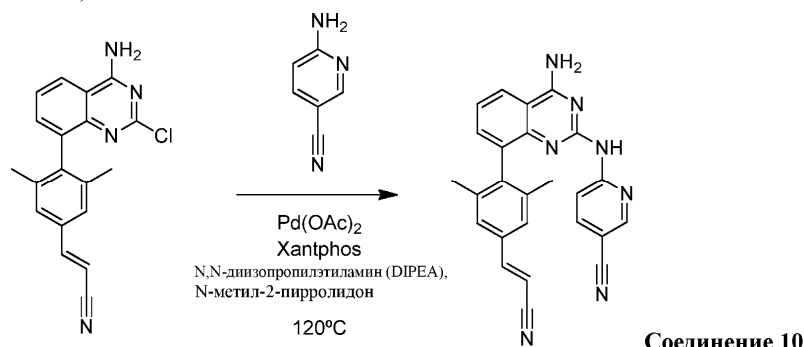


Соединение 9a (150 мг, 0,44 ммоль), соединение 1с (498 мг, 1,76 ммоль), трехосновный фосфат калия (560 мг, 2,64 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (57 мг, 0,09 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамид:вода (85:15, 25 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли. Водный слой промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества промывали дважды солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворители удаляли при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 40% этилацетат и метанол (4/1) в изо-гексанах). Растворители удаляли при пониженном давлении и обрабатывали твердый остаток смесью гексан/диэтиловый эфир (5:1) в ультразвуковой ванне в течение 5 мин, отфильтровывали и промывали гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 9. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,74 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,24-8,15 (m, 2H), 7,72 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,51 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,90 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,3 [M+H], время удерживания = 2,47 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 10. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пиколионитрил - соединение 10



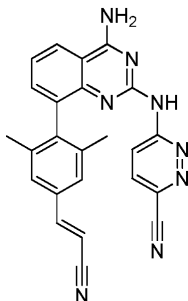
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 10)



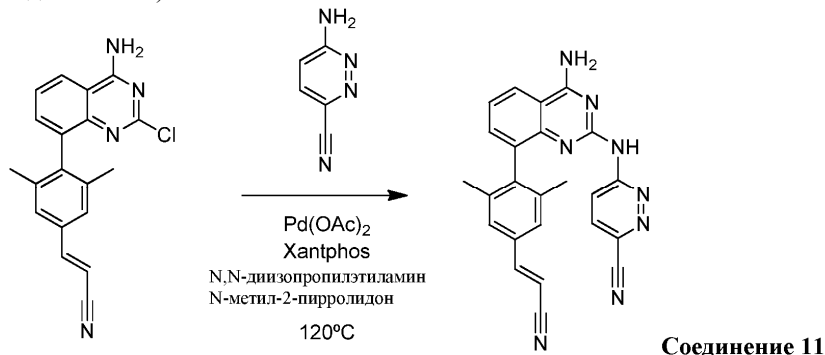
Соединение 2a (820 мг, 2,45 ммоль), 6-аминоникотинитрил (875 мг, 7,35 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (2,53 г, 19,6 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (142 мг, 0,25 ммоль) и ацетат палладия(II) (55 мг, 0,25 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (40 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния, 0,05 объемных эквивалента гексана и фильтровали эту смесь через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата.

Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали смесью диэтиловый эфир/дихлорметан (1:1) в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 10. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,57 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,53 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,90 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,3 [M+H], время удерживания = 1,82 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 11. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбонитрил - соединения 11



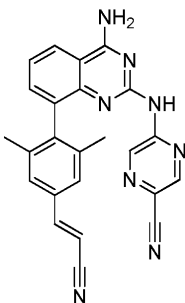
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбонитрила (соединения 11)



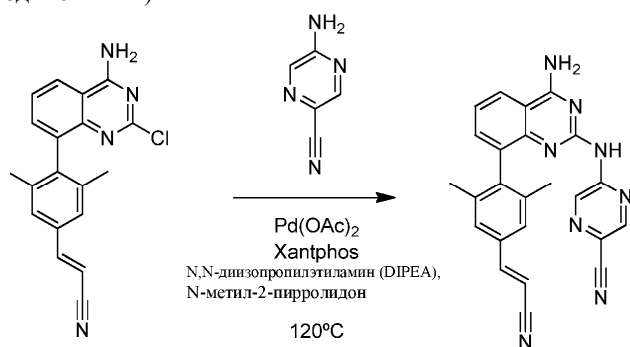
Соединение 2a (20 мг, 0,06 ммоль), 6-аминопиридазин-3-карбонитрил (22 мг, 0,18 ммоль, Matrix Scientific, 112287), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (62 мг, 0,47 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (3 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ-хроматографией (0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторук-

сусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 11. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (bs, 1H), 8,09 (bs, 1H), 7,78-7,39 (m, 6H), 6,54 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,93 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 419,3 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 2,03 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 12. (E)-5-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пирозин-2-карбонитрил - соединение 12



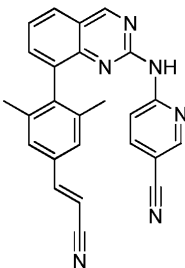
Синтез (E)-5-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)пирозин-2-карбонитрила (соединения 12)



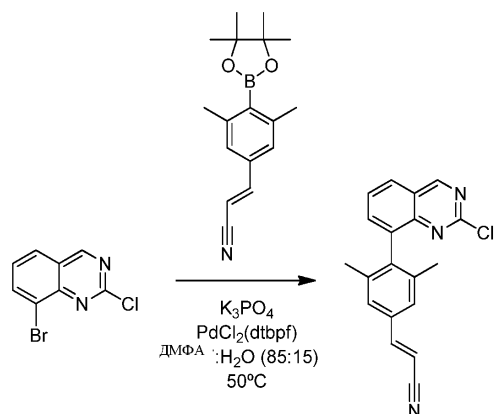
Соединение 12

Соединение 2a (20 мг, 0,06 ммоль), 5-аминопирозин-2-карбонитрил (22 мг, 0,18 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-21935), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (62 мг, 0,47 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (3 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 12. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (bs, 1H), 8,36 (bs, 1H), 7,85-7,28 (m, 6H), 6,59 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 1,94 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 419,3 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 1,89 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 13. (E)-6-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 13



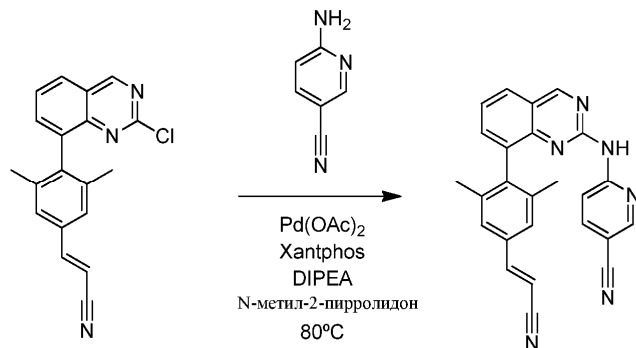
Этап 1. Синтез (E)-3-(4-(2-хлорохиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 13a)



Соединение 13а

Смесь 8-бром-2-хлорохиназолина (500 мг, 2,05 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-27609), соединения 1с (776 мг, 2,67 ммоль), трехосновного фосфата калия (633 мг, 3,08 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутил-фосфино)ферроценпалладия дихлорида (134 мг, 0,21 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметил-формамид:вода (85:15, 10 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды солевым раствором, сушили над сульфатом магния, добавляли 0,5 объемных эквивалента гексана и фильтровали эту смесь через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством смеси гексан/этилацетат (1/1). Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали остаток диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 13а. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (dd, J=7,1, 2,5 Гц, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,50 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,85 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 320,1 [M+H], время удерживания = 1,40 мин (метод ВЭЖХ 3).

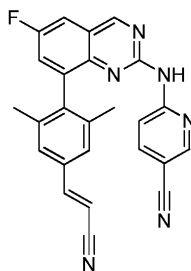
Этап 2. Синтез (Е)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинонитрила (соединения 13)



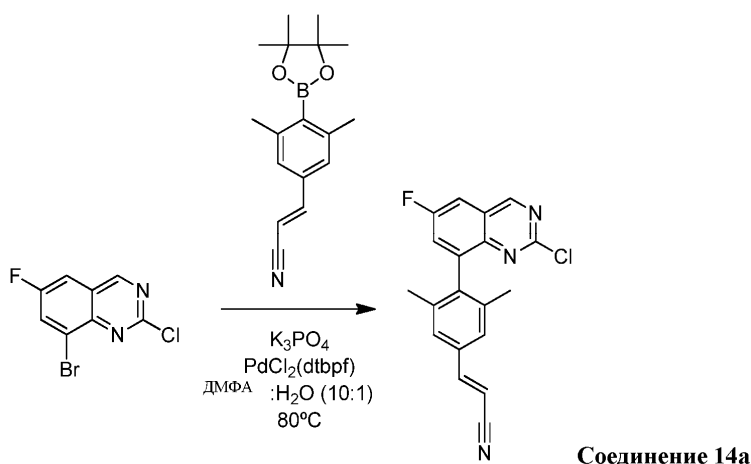
Соединение 13

Соединение 13а (508 мг, 1,60 ммоль), 6-аминоникотинонитрил (567 мг, 4,77 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (1,64 г, 12,71 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (93 мг, 0,16 ммоль) и ацетат палладия(II) (36 мг, 0,16 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в закрытом сосуде в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды солевым раствором, сушили над сульфатом магния, добавляли 0,5 объемных эквивалента гексана и фильтровали эту смесь через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством смеси гексан/этилацетат (1/1). Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 13. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,66 (dd, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,9, 0,9 Гц, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,65 (dd, J=8,1, 7,1 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 6,56 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,89 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 403,2 [M+H], время удерживания = 1,48 мин (метод ВЭЖХ 3).

Пример 14. (Е)-6-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)никотинонитрил - соединения 14

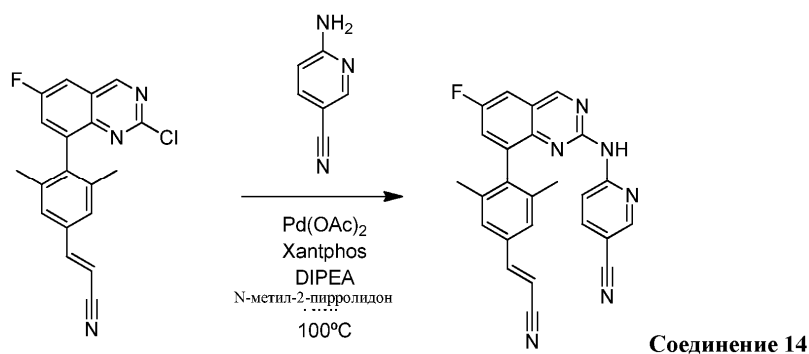


Этап 1. (E)-3-(4-(2-Хлор-6-фторхинозаолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрил (соединение 14а)



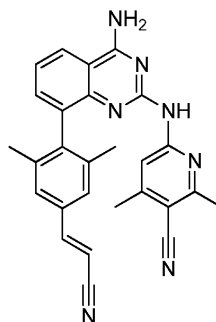
Смесь соединения 1с (100 мг, 0,35 ммоль), 8-бром-2-хлор-6-фторхинозаолина (100 мг, 0,38 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-93358), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (50 мг, 0,08 ммоль) и моногидрата трехосновного фосфата калия (200 мг, 0,77 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) и воде (0,3 мл) нагревали в атмосфере аргона при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали остаток хроматографией на силикагеле. Его подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 0-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали соединение 14а. ВЭЖХ (m/z) 337,9 [M+H], время удерживания = 4,52 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (E)-6-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхинозаолин-2-ил)амино)никотинонитрила (соединения 14)

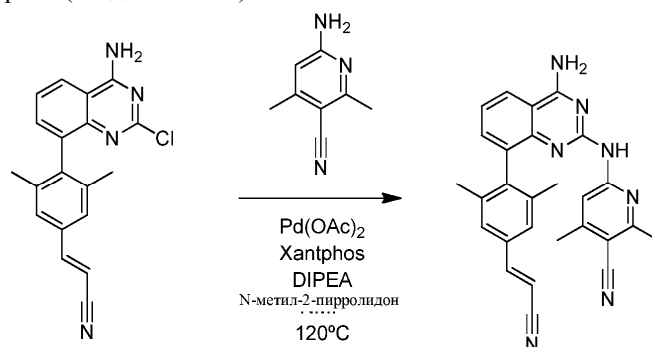


Соединение 14аа (100 мг, 0,30 ммоль), 6-аминоникотинонитрил (200 мг, 1,68 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,5 мл, 2,86 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (180 мг, 0,31 ммоль) и ацетат палладия(II) (40 мг, 0,18 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в закрытом сосуде в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и сразу очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 60-100% этилацетата в изо-гексанах, а затем градиент от 0-20% метанола в этилацетате), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 14. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,77 (dd, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,87 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,60 -7,53 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,2, Гц, 1H), 6,68 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,01 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 420,9 [M+H], время удерживания = 4,62 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 15. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хинозаолин-2-ил)амино)-2,4-диметилникотинонитрил - соединение 15



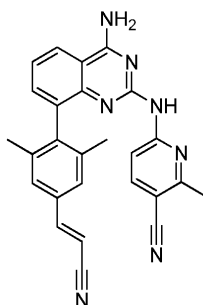
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-2,4-диметилникотинитрила (соединения 15)



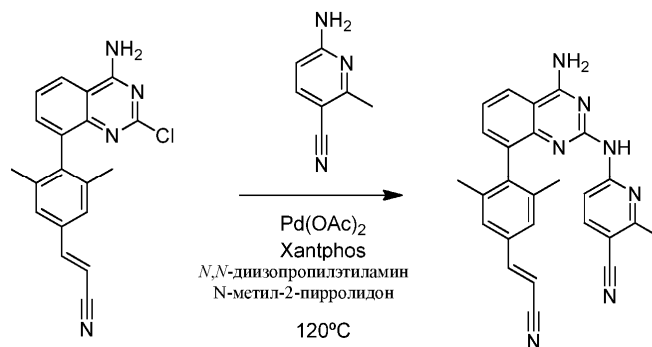
Соединение 15

Соединение 2а (20 мг, 0,06 ммоль), 6-амино-2,4-диметилникотинитрил (26 мг, 0,18 ммоль, Key Organics Ltd., 1X-0933), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (622 мг, 0,48 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (4 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали этот раствор через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 15. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,56 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,99-7,47 (m, 5H), 7,41-7,10 (m, 1H), 6,55 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,41 (bs, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,62 (bs, 3H). ВЭЖХ (m/z) 446,4 [M+H], время удерживания = 1,19 мин (метод ВЭЖХ 3).

Пример 16. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-метилникотинитрил - соединения 16



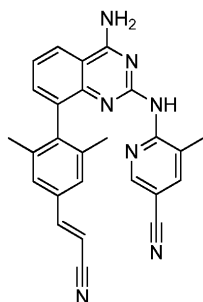
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-2-метилникотинитрила (соединения 16)



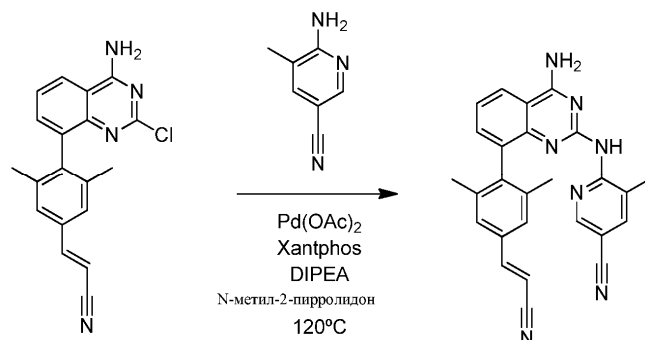
Соединение 16

Соединение 2а (20 мг, 0,06 ммоль), 6-амино-2-метилникотинитрил (24 мг, 0,18 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-78835), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (622 мг, 0,48 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (4 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали этот раствор через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 16. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,32 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 432,4 [M+H], время удерживания = 1,15 мин (метод ВЭЖХ 3).

Пример 17. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-метилникотинитрил - соединение 17



Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-5-метилникотинитрила (соединения 17)

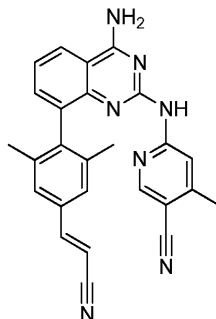


Соединение 17

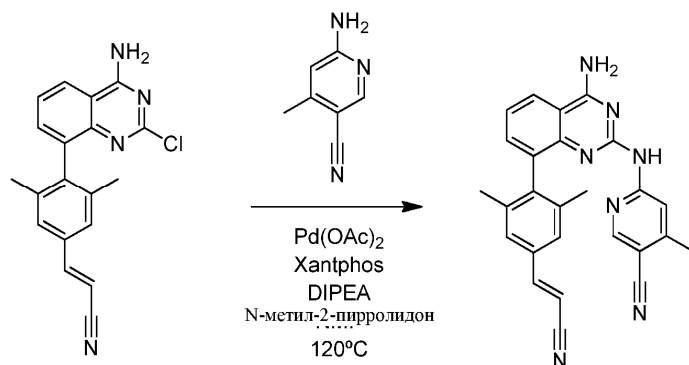
Соединение 2а (20 мг, 0,06 ммоль), 6-амино-5-метилникотинитрил (24 мг, 0,18 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-25043), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (622 мг, 0,48 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (4 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали этот раствор через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром в ульт-

развучковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 17. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, $J=8,3$, 1,3 Гц, 1H), 8,25-8,13 (m, 1H), 7,91-7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,68 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 432,4 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 1,19 мин (метод ВЭЖХ 3).

Пример 18. (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-4-метилникотинитрил - соединение 18



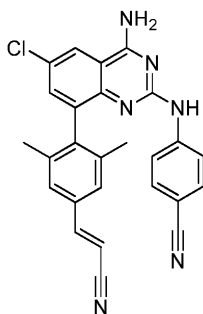
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)-4-метилникотинитрила (соединения 18)



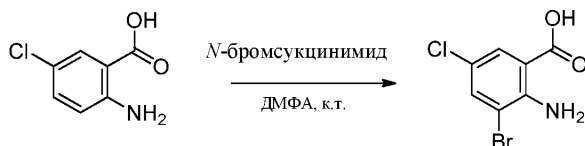
Соединение 18

Соединение 2a (20 мг, 0,06 ммоль), 6-амино-4-метилникотинитрил (24 мг, 0,18 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-80125), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (622 мг, 0,48 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (4 мг, 0,006 ммоль) и ацетат палладия(II) (1 мг, 0,006 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали этот раствор через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали диэтиловым эфиром в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Твердое соединение отфильтровывали и промывали дважды диэтиловым эфиром и один раз гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 18. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,97 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,48-8,37 (m, 1H), 7,90-7,62 (m, 5H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,69 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 432,3 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 1,25 мин (метод ВЭЖХ 3).

Пример 19. (E)-4-((4-амино-6-хлор-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 19

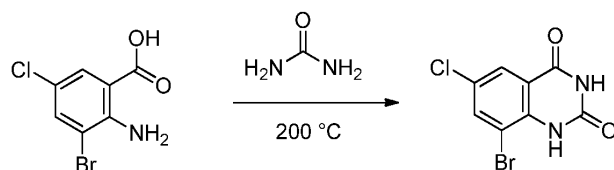


Этап 1. Синтез 2-амино-3-бром-5-хлорбензойной кислоты (соединения 19a)

**Соединение 19а**

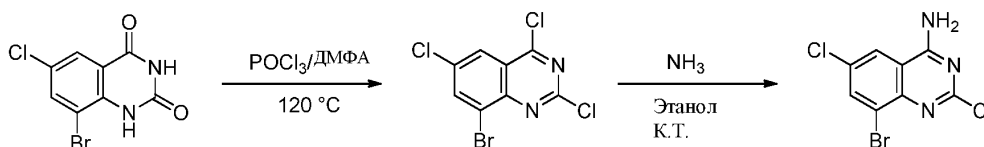
Смесь 2-амино-5-хлорбензойной кислоты (5 г, 29 ммоль, Ark Pharm Inc., AK-26989) и N-бромсукцинимид (5,4 г, 30 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в воду (400 мл) и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром (400 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 19а. ВЭЖХ (m/z) 250,0 [M+H], время удерживания = 4,05 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 8-бром-6-хлорохиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 19b)

**Соединение 19b**

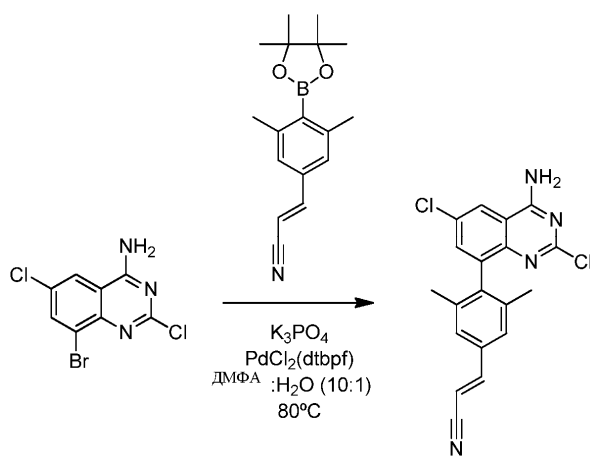
Смесь соединения 19а (5,3 г, 21 ммоль) и мочевины (30 г, 500 ммоль) нагревали при 200°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли метанолом (100 мл) и отфильтровывали продукт. Твердое вещество промывали водой (50 мл) и метанолом (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 19b. ВЭЖХ (m/z) 275,0 [M+H], время удерживания = 3,32 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез 8-бром-2,6-дихлорхиназолин-4-амин (соединения 19с)

**Соединение 19с**

Смесь соединения 19b (5,3 г, 21 ммоль), оксихлорида фосфора (V) (15 мл) и N,N-диметилформамида (3 капли) нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в воду (200 мл) и отфильтровывали продукт. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Полученный твердый продукт отфильтровывали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 19с. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (s, 2H), 8,47 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,2 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 291,9 [M+H], время удерживания = 3,86 мин (метод ВЭЖХ 1).

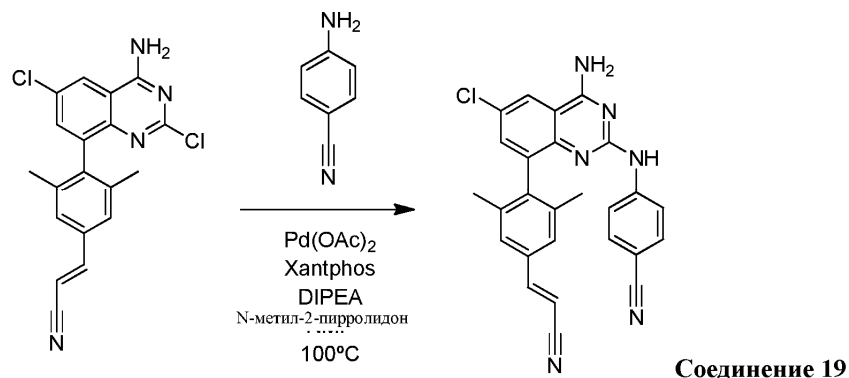
Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2,6-дихлорхиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 19d)

**Соединение 19d**

Смесь соединения 19с (146 мг, 0,5 ммоль), соединения 1с (170 мг, 0,6 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (230 мг, 1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 5,5 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту смесь при 80°C в течение 30 мин. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 80-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего полу-

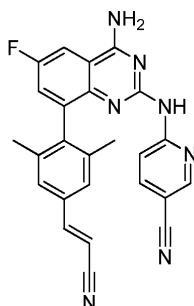
чали указанное в заголовке соединение 19d. ВЭЖХ (m/z) 369,0 $[M+H]$, время удерживания = 4,30 (метод ВЭЖХ 1).

Этап 5. Синтез (E)-4-((4-амино-6-хлор-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 19)

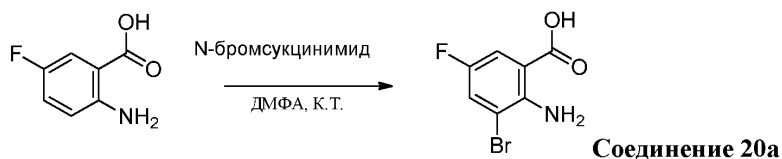


Смесь соединения 19d (85 мг, 0,23 ммоль), 4-аминобензонитрила (33 мг, 0,28 ммоль, Sigma-Aldrich), ацетата палладия(II) (10 мг, 0,046 ммоль) и (9,9-диметил-9Н-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (27 мг, 0,046 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (2 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (174 мкл, 1 ммоль) при 100°C в течение 1 ч. Продукт выделяли флэш-хроматографией на силикагеле (градиент от 40-60% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предварительно упакованная колонка 5,5 г C-18, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 19. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,55 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,93 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 451,2 $[M+H]$, время удерживания = 4,25 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 20. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 20

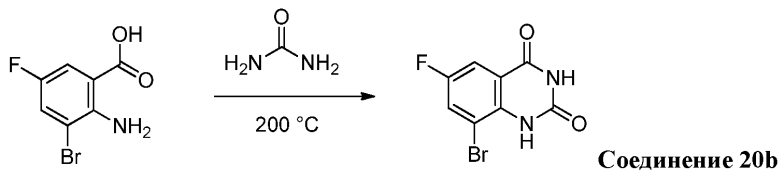


Этап 1. Синтез 2-амино-3-бром-5-фторбензойной кислоты (соединения 20a)



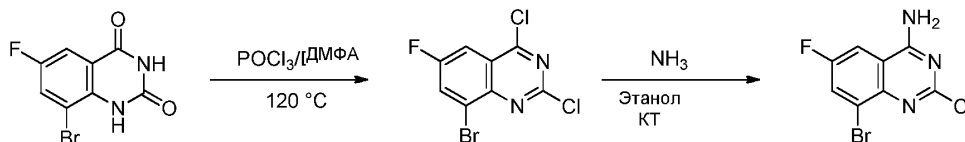
Смесь 2-амино-5-фторбензойной кислоты (10 г, 65 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-35193) и N-бромсукцинимид (12 г, 67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл), отфильтровывали твердый продукт и промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 20a. ВЭЖХ (m/z) 233,7 $[M+H]$, время удерживания = 3,75 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 8-бром-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 20b)



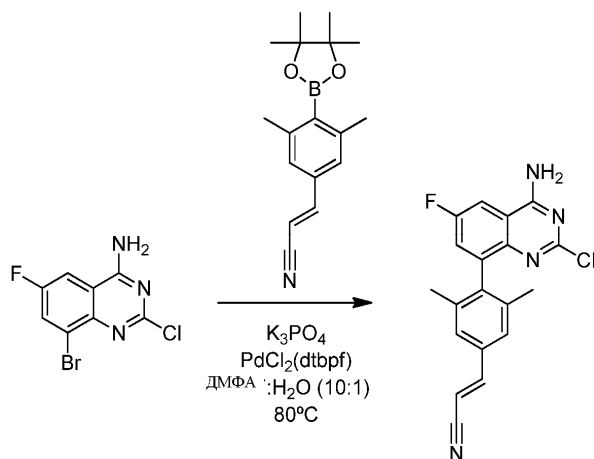
Смесь соединения 20a (12 г, 51 ммоль) и мочевины (20 г, 333 ммоль) нагревали при 200°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 20b. ВЭЖХ (m/z) 259,0 $[M+H]$, время удерживания = 3,23 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез 8-бром-2-хлор-6-фторхиназолин-4-амин (соединение 20с)

**Соединение 20с**

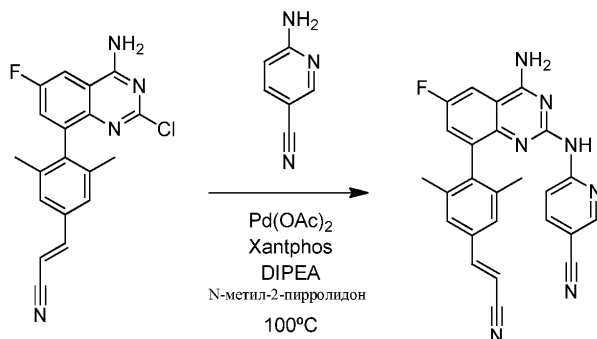
Смесь соединения 20b (3 г, 20 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (20 мл) и N,N-диметилформаида (3 капли) нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и суспендировали твердый остаток в воде. Полученный твердый продукт отфильтровывали, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 20с. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (dd, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 8,13 (dd, J=9,2, 2,7 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 275,7 [M+H], время удерживания = 3,74 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлор-6-фторхиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 20d)

**Соединение 20d**

Смесь соединения 20с (276 мг, 1 ммоль), соединения 1с (340 мг, 1,2 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (460 мг, 2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформаида и воды (10:1, 11 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту смесь при 80°C в течение 30 мин. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 80-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 20d. ВЭЖХ (m/z) 352,9 [M+H], время удерживания = 4,12 мин (метод ВЭЖХ 1).

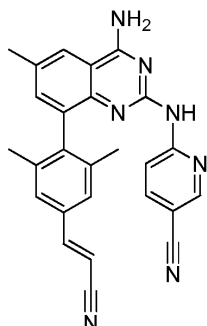
Этап 5. Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 20)

**Соединение 20**

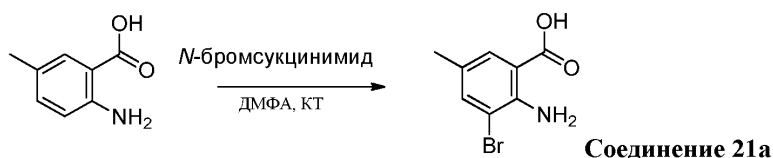
Смесь соединения 20d (176 мг, 0,5 ммоль), 6-аминоникотинитрила (178 мг, 1,5 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (22 мг, 0,1 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (58 мг, 0,1 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (5 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (348 мкл, 2 ммоль) при 100°C в течение 1 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 40-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали

указанное в заголовке соединение 20 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 8,40-8,20 (m, 2H), 8,02 - 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,51 (bs, 1H), 7,42 (bs, 1H), 6,69 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 1,98 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 435,8 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 3,45 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 21. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-метилхиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 21

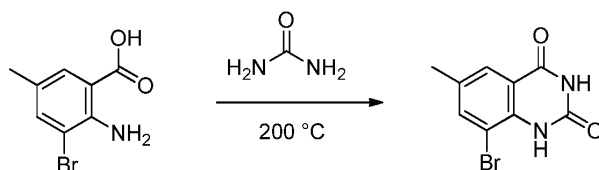


Этап 1. Синтез 2-амино-3-бром-5-метилбензойной кислоты (соединения 21a)



Смесь 2-амино-5-метилбензойной кислоты (10 г, 66 ммоль, Ark Pharm Inc. АК-34555) и N-бромсукцинимид (12 г, 67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл), твердый продукт отфильтровывали и промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 21a. ВЭЖХ (m/z) 229,80 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 3,87 мин (метод ВЭЖХ 1).

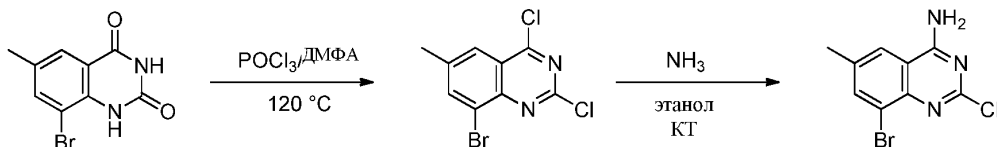
Этап 2. Синтез 8-бром-6-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 21b)



Соединение 21b

Смесь соединения 21a (5 г, 22 ммоль) и мочевины (30 г, 500 ммоль) нагревали при 200 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл) и водой (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 21b. ВЭЖХ (m/z) 254,7 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 3,19 мин (метод ВЭЖХ 1).

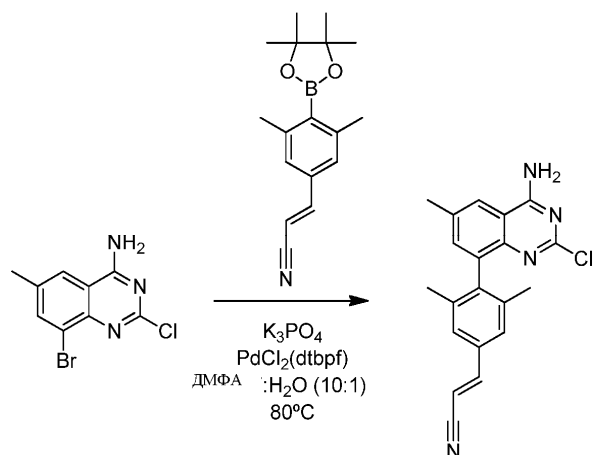
Этап 3. Синтез 8-бром-2-хлор-6-метилхиназолин-4-амин (соединение 21c)



Соединение 21c

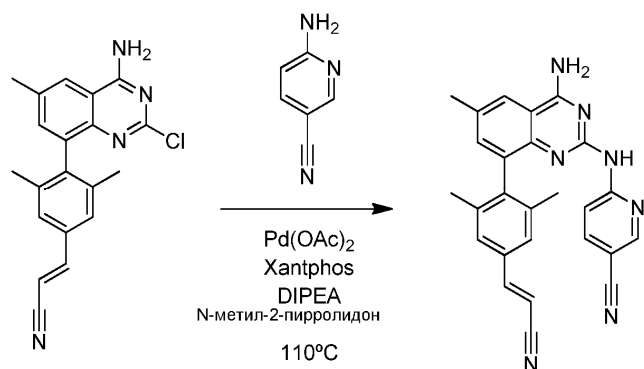
Смесь соединения 21b (5 г, 20 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (15 мл) и N,N-диметилформамида (3 капли) нагревали при 120 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Полученный твердый продукт отфильтровывали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 21c. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 2H), 8,06 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H). ВЭЖХ (m/z) 271,8 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 3,65 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлор-6-метилхиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 21d)

**Соединение 21d**

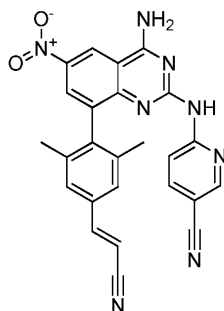
Смесь соединения 21с (273 мг, 1 ммоль), соединения 1с (340 мг, 1,2 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (460 мг, 2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (65 мг, 0,1 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 5,5 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при 80°C в течение 30 мин. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 40-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 21d. ВЭЖХ (m/z) 348,9 [M+H], время удерживания = 4,17 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 5. Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-метилхиназолин-2-ил)амино)никотинонитрила (соединения 21)

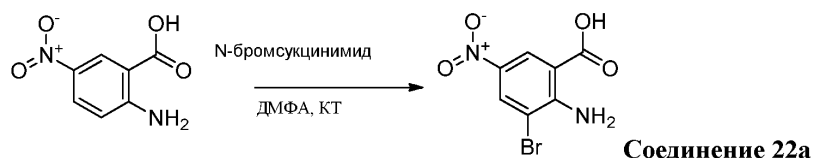
**Соединение 21**

Смесь соединения 21d (175 мг, 0,5 ммоль), 6-аминоникотинонитрила (298 мг, 2,5 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (23 мг, 0,1 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (58 мг, 0,1 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидон (5 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (435 мкл, 2,5 ммоль) при 110°C в течение 6ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 40-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1 % ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 21 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,33-8,24 (m, 2H), 7,82 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,69 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 432,0 [M+H], время удерживания = 3,56 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 22. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-нитрохинозолин-2-ил)амино)никотинонитрил - соединение 22

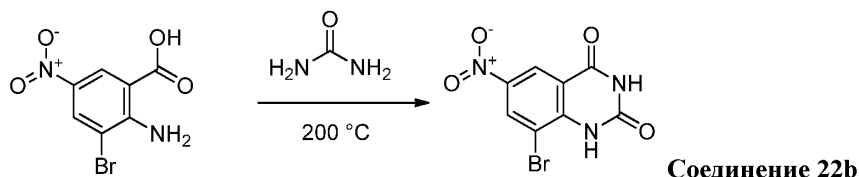


Этап 1. Синтез 2-амино-3-бром-5-нитробензойной кислоты (соединение 22а)



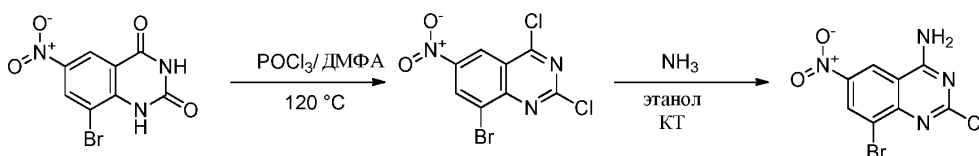
Смесь 2-амино-5-нитробензойной кислоты (5 г, 27 ммоль, Sigma-Aldrich) и N-бромсукцинимид (6 г, 34 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в воду (500 мл), твердый продукт отфильтровывали и промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 22a. ВЭЖХ (m/z) 261,03 [M+H], время удерживания = 3,70 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 8-бром-6-нитрохиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 22b)



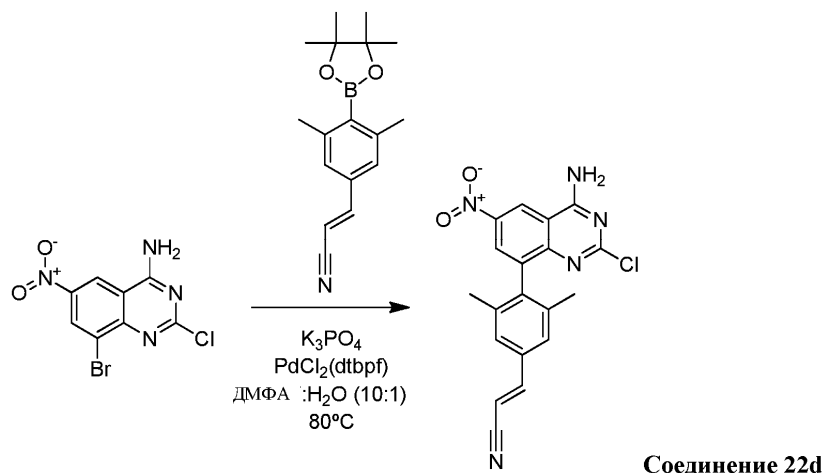
Смесь соединения 22a (5 г, 22 ммоль) и мочевины (20 г, 333 ммоль) нагревали при 200 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл) и водой (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 22b. ВЭЖХ (m/z) 286,2 [M+H], время удерживания = 3,21 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез 8-бром-2-хлор-6-нитрохиназолин-4-амин (соединения 22c)



Смесь соединения 22b (5 г, 17 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (15 мл) и N,N-диметилформамида (4 капли) нагревали при 120 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду. Полученный твердый продукт отфильтровывали, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 22c. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2,4 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 303,0 [M+H], время удерживания = 3,97 мин (метод ВЭЖХ 1).

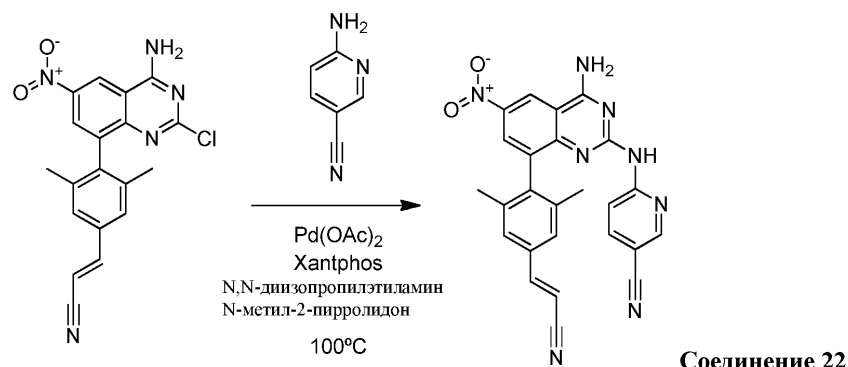
Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлор-6-нитрохиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 22d)



Смесь соединения 22c (152 мг, 0,5 ммоль), соединения 1с (170 мг, 0,6 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (230 мг, 1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (33 мг, 0,05 ммоль), растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 5,5 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при 80 °C в течение 7 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 40-100% этилацетата в изо-гексанах), в ре-

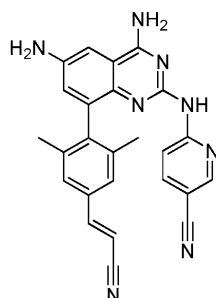
зультате чего получали указанное в заголовке соединение 22d. ВЭЖХ (m/z) 379,9 [M+H], время удерживания = 4,40 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 5. Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-нитрохиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 22)

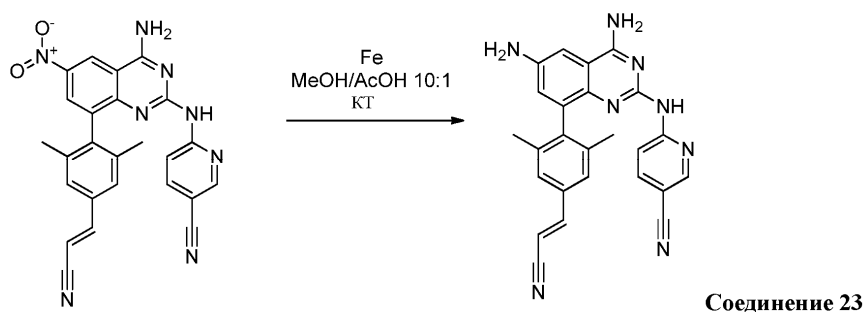


Смесь соединения 22d (110 мг, 0,29 ммоль), 6-аминоникотинитрила (171 мг, 1,45 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль) и (9,9-диметил-9Н-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (34 мг, 0,06 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (5 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (514 мкл, 2,95 ммоль) при 100°C в течение 1 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 40-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предварительно упакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 22 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,43 (bs, 2H), 7,80 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,77-7,50 (m, 7H), 7,48 (bs, 1H), 6,53 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,97 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 463,0 [M+H], время удерживания = 3,98 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 23. (E)-6-((4,6-Диамино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 23

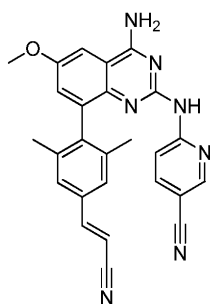


Синтез (E)-6-((4,6-диамино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 23)

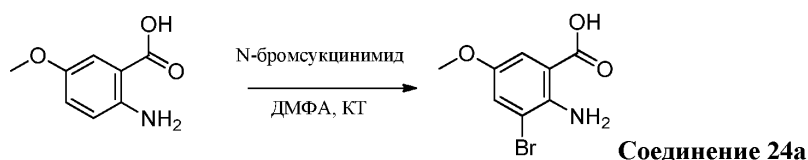


Соединение 22 (20 мг, 0,043 ммоль) растворяли в смеси метанол-уксусная кислота (10:1, 2 мл), добавляли одной порцией порошок железа (20 мг, 0,358 ммоль) при комнатной температуре в течение 24 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 10-30% метанол в этилацетате), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 23 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,82 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,69 (d, J=16,6 Гц, 1H), 1,98 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 433,1 [M+H], время удерживания = 3,68 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 24. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-метоксихиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 24

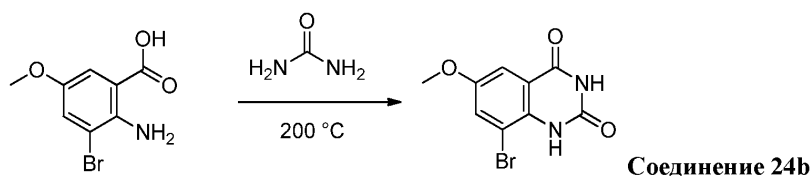


Этап 1. Синтез 2-амино-3-бром-5-метоксибензойной кислоты (соединения 24a)



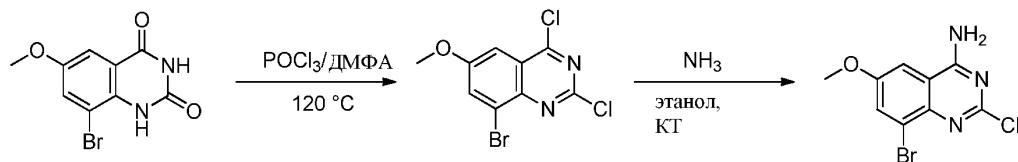
Смесь 2-амино-5-метоксибензойной кислоты (3,95 г, 23,6 ммоль, Sigma-Aldrich) и N-бромсукцинимид (4,2 г, 23,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь вливали в воду (400 мл), твердый продукт отфильтровывали и промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 24a. ВЭЖХ (m/z) 245,8 [M+H], время удерживания = 4,06 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 8-бром-6-метоксихиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 24b)



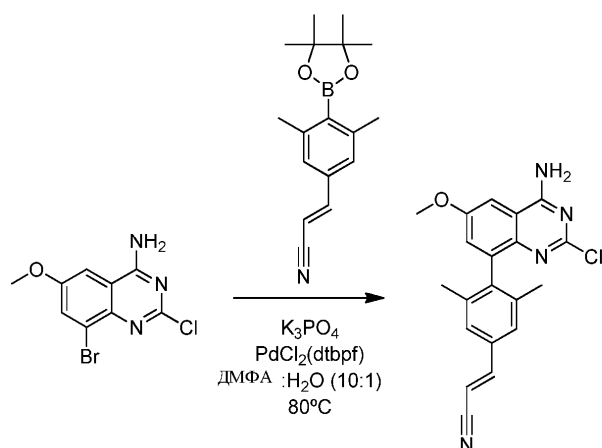
Смесь соединения 24a (2,19 г, 8,9 ммоль) и мочевины (12 г, 200 ммоль) нагревали при 200 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали водой (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 24b.

Этап 3. Синтез 8-бром-2-хлор-6-метоксихиназолин-4-амин (соединения 24c)



Смесь соединения 24b (2,45 г, 9 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (10 мл) и N,N-диметилформамида (5 капли) нагревали при 120 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (20 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 24c. ВЭЖХ (m/z) 287,7 [M+H], время удерживания = 4,33 мин (метод ВЭЖХ 1).

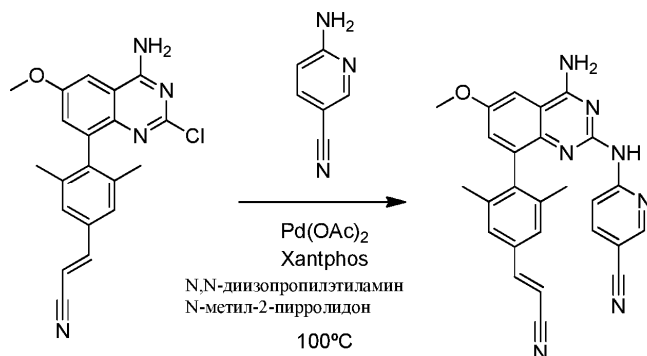
Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлор-6-метоксихиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 24d)



Соединение 24d

Смесь соединения 24с (30 мг, 0,1 ммоль), соединения 1с (34 мг, 0,12 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (46 мг, 0,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (13 мг, 0,02 ммоль), растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 2 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при 80°C в течение 30 мин. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 24d. ВЭЖХ (m/z) 364,9 [M+H], время удерживания = 4,65 мин (метод ВЭЖХ 1).

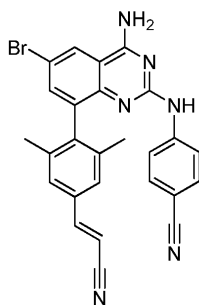
Этап 5. Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-метоксхиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 24)



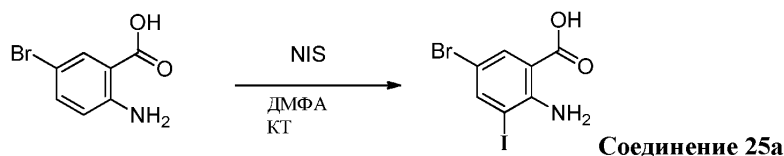
Соединение 24

Смесь соединения 24d (15 мг, 0,041 ммоль), 6-аминоникотинитрила (24 мг, 0,21 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (4 мг, 0,016 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (10 мг, 0,016 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (1 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (37 мкл, 0,21 ммоль) при 100°C в течение 2 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 60-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 24 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,52 (bs, 1H), 11,99 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 9,26 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,69 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,98 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 448,0 [M+H], время удерживания = 3,95 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 25. (E)-4-((4-Амино-6-бром-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 25

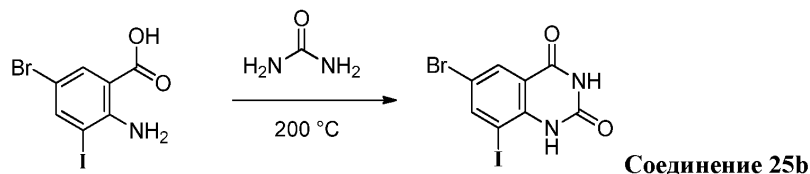


Этап 1. Синтез 2-амино-5-бром-3-йодобензойной кислоты (соединения 25a)



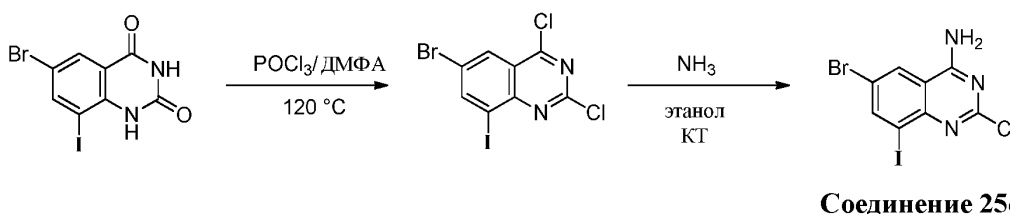
Смесь 2-амино-5-бромбензойной кислоты (1 г, 4,6 ммоль, Sigma-Aldrich) и N-йодосукцинимид (1,9 г, 8,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 25a. ВЭЖХ (m/z) 341,9 [M+H], время удерживания = 4,53 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез 6-бром-8-йодохиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 25b)



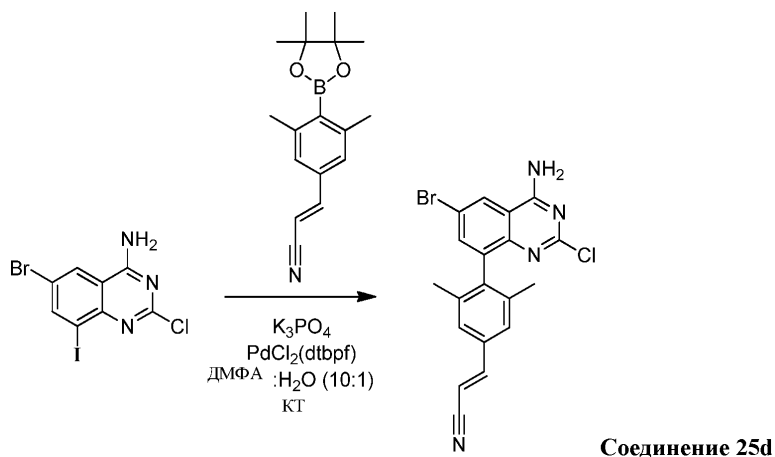
Смесь соединения 25a (1,2 г, 3,5 ммоль) и мочевины (10 г, 166 ммоль) нагревали при 200°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл) и водой (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 25b.

Этап 3. Синтез 6-бром-2-хлор-8-йодохинолазолин-4-амин (соединение 25c)



Смесь соединения 25b (5,33 г, 14,5 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (30 мл) и N,N-диметилформамида (3 капли) нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (градиент от 10-50% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 25c. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,78 (bs, 2H). ВЭЖХ (m/z) 383,9 [M+H], время удерживания = 5,98 мин (метод ВЭЖХ 1).

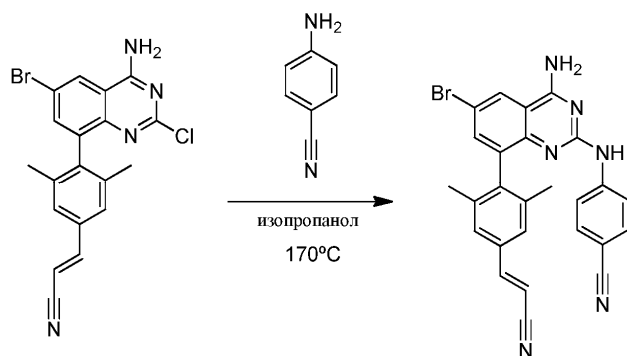
Этап 4. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-6-бром-2-хлорохинолазолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 25d)



Смесь соединения 25c (120 мг, 0,31 ммоль), соединения 1с (106 мг, 0,37 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (143 мг, 0,62 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (40 мг, 0,062 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 3 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного хлорида аммиака и вы-

деляли продукт хроматографией на силикагеле (градиент от 30-60% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 25d. ВЭЖХ (m/z) 412,8 [M+H], время удерживания = 4,62 мин (метод ВЭЖХ 1).

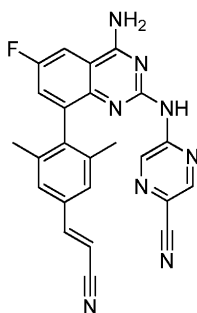
Этап 5. Синтез (E)-4-((4-амино-6-бром-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 25)



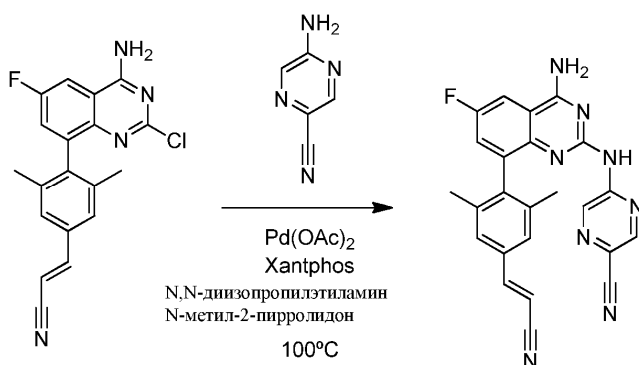
Соединение 25

Смесь соединения 25d (55 мг, 0,13 ммоль) и 4-аминобензонитрила (20 мг, 0,17 ммоль, Sigma-Aldrich) в изопропанол (2 мл) нагревали при обработке микроволновым излучением при 170°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (градиент от 0-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 25. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 6,56 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,92 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 495,1 [M+H], время удерживания = 4,58 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 26. (E)-5-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)пиразин-2-карбонитрил - соединения 26



Синтез (E)-5-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)пиразин-2-карбонитрила (соединения 26)

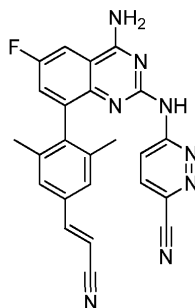


Соединение 26

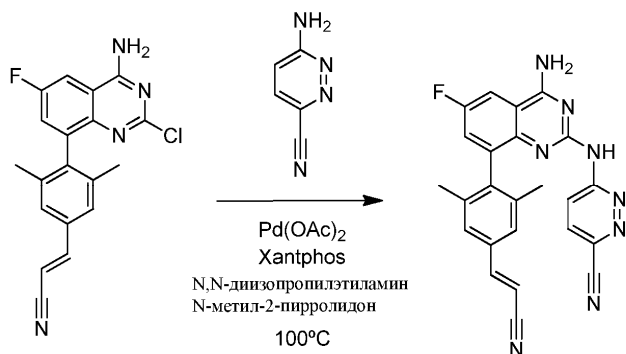
Соединение 20d (92 мг, 0,21 ммоль), 5-аминопиразин-2-карбонитрил (60 мг, 0,50 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-21935), N,N-диизопропилэтиламин (174 мкл, 1,0 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (24 мг, 0,042 ммоль) и ацетата палладия(II) (9 мг, 0,042 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в закрытом сосуде в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетата в изо-гексанах), а затем повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 26. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,77-7,60 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 6,56 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 1,94 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 436,9 [M+H], время удерживания = 3,59 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 27. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхиназолин-2-ил)амино)

но)пиридазин-3-карбонитрил - соединение 27



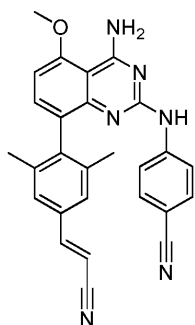
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-6-фторхинозалин-2-ил)амино)пиридазин-3-карбонитрила (соединения 27)



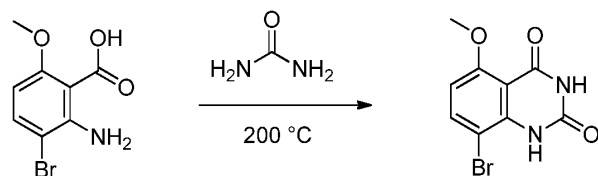
Соединение 27

Соединение 20d (92 мг, 0,21 ммоль), 6-аминопиридазин-3-карбонитрил (60 мг, 0,50 ммоль, Matrix Scientific, 112287), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (174 мкл, 1,0 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (24 мг, 0,042 ммоль) и ацетат палладия(II) (9 мг, 0,042 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в закрытом сосуде в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой), в результате чего получали трифторацетат соединения 27. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,73 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 6,55 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,93 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 436,9 [M+H], время удерживания = 3,73 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 28. (E)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 28



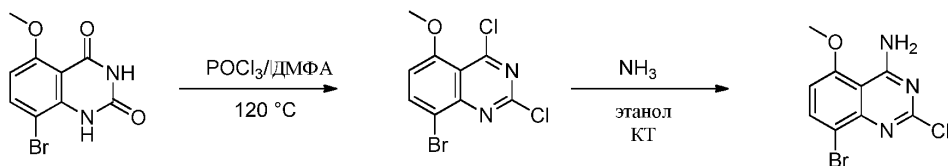
Этап 1. Синтез 8-бром-5-метоксихиназолин-2,4(1H,3H)-диона (соединения 28a)



Соединение 28a

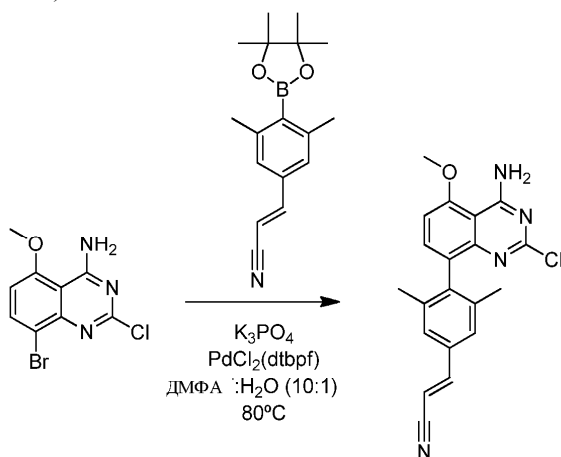
Смесь 2-амино-3-бром-6-метоксибензойной кислоты (2 г, 8,1 ммоль, Ark Pharm Inc., AK137474) и мочевины (12 г, 200 ммоль) нагревали при 200°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (100 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали водой (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 28a.

Этап 2. Синтез 8-бром-2-хлор-5-метоксихиназолин-4-амин (соединение 28b)

**Соединение 28b**

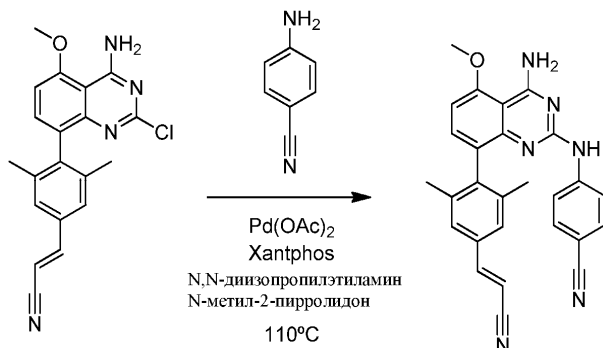
Смесь соединения 28a (4,67 г, 17 ммоль), оксихлорида фосфора(V) (20 мл) и N,N-диметилформамида (3 капли) нагревали при 120°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, вливали в смесь льда с водой (200 мл), твердый продукт отфильтровывали. Твердое вещество сушили под вакуумом в течение 2 ч, суспендировали в насыщенном растворе аммиака в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали твердый остаток ацетоном. Раствор в ацетоне концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 28b. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H). ВЭЖХ (m/z) 288,1 [M+H], время удерживания = 3,74 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез (E)-3-(4-(4-амино-2-хлор-5-метоксихиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 28c)

**Соединение 28c**

Смесь соединения 28b (100 мг, 0,35 ммоль), соединения 1c (118 мг, 0,42 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (159 мг, 0,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (23 мг, 0,035 ммоль), растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 5 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при 80°C в течение 30 мин. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 60-100% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 28c. ВЭЖХ (m/z) 364,9 [M+H], время удерживания = 4,38 мин (метод ВЭЖХ 1).

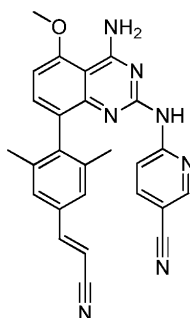
Этап 4. Синтез (E)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 28)

**Соединение 28**

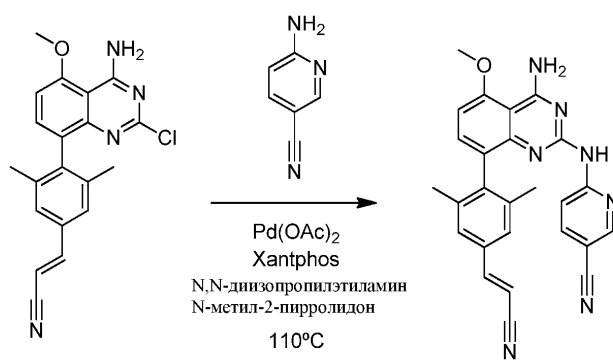
Смесь соединения 28c (37 мг, 0,1 ммоль), 4-аминобензонитрила (60 мг, 0,5 ммоль, Sigma-Aldrich), ацетата палладия(II) (4 мг, 0,02 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (12 мг, 0,02 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (2 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (87 мкл, 0,5 ммоль) при 110°C в течение 6 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 5-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали указанное в

заголовке соединение 28 в виде соли с трифторуксусной кислотой. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90-7,65 (m, 3H), 7,71 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,55 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 447,0 [M+H], время удерживания = 3,85 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 29. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 29



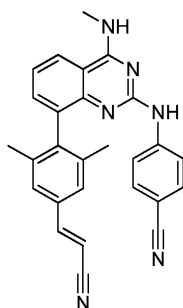
Синтез (E)-6-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-5-метоксихиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 29)



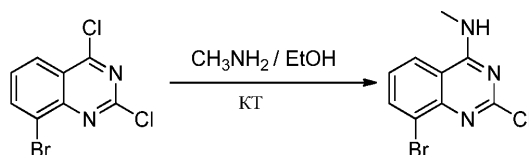
Соединение 29

Соединение 28с (37 мг, 0,1 ммоль), 6-аминоникотинитрил (60 мг, 0,5 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (87 мкл, 0,5 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (Xantphos) (Xantphos) (12 мг, 0,02 ммоль) и ацетат палладия(II) (4 мг, 0,02 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в закрытом сосуде в течение 6ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 29. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,31 (bs, 1H), 11,92 (bs, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,27 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,30 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,97 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 448,0 [M+H], время удерживания = 3,60 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 30. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-(метиламино)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 30



Этап 1. Синтез 8-бром-2-хлор-N-метилхиназолин-4-амина (соединения 30a)

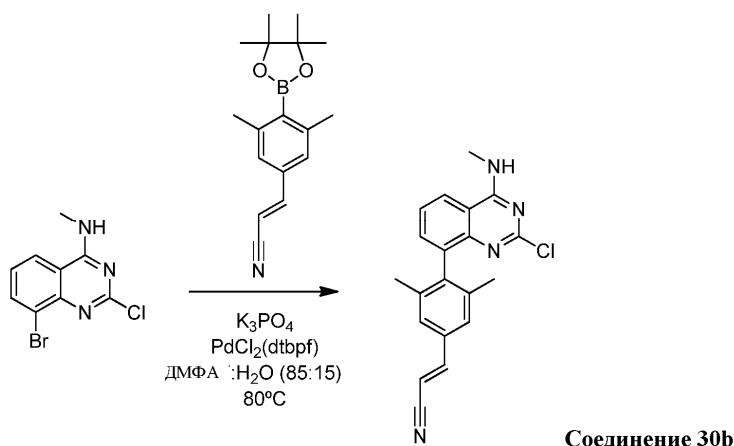


Соединение 30a

8-Бром-2,4-дихлорхиназолин (556 мг, 2 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28703) растворяли в 6 мл 20%

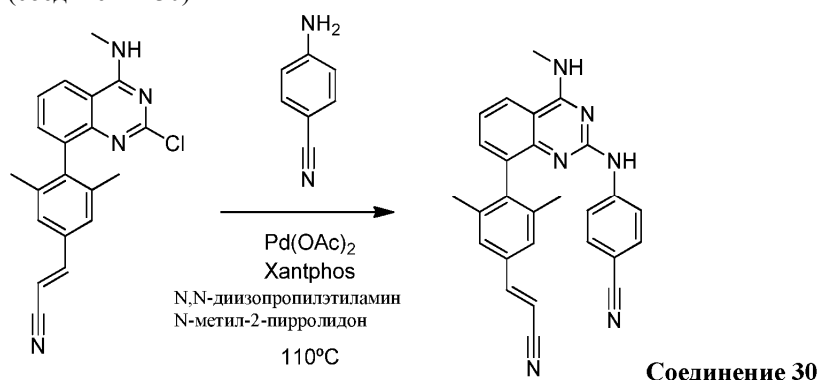
раствора метиламина в этаноле и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а твердый остаток суспендировали в воде. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали водой (3×5 мл) и пентаном (3×5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 30а. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=8,3$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,11 (dd, $J=7,7$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,00 (d, $J=4,3$ Гц, 3H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI^+) расч. для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{BrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 271,9585, эксп. 271,9585. ВЭЖХ (m/z) 272,0 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания 3,80 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (Е)-3-(4-(2-хлор-4-(метиламино)хиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 30b)



Смесь соединения 30а (110 мг, 0,4 ммоль), соединения 1с (147 мг, 0,52 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (138 мг, 0,6 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (26 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси *N,N*-диметилформамида и воды (85:15, 5 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту реакционную смесь при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выделяли продукт хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 80% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 30b. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=8,2$ Гц, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, $J=7,2$ Гц, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 3,01 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,85 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI^+) расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 349,1215, эксп. 349,1216. ВЭЖХ (m/z) 349,1 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания 4,51 мин (метод ВЭЖХ 1).

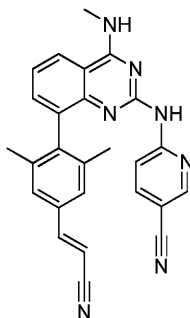
Этап 3. Синтез (Е)-4-(8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-(метиламино)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 30)



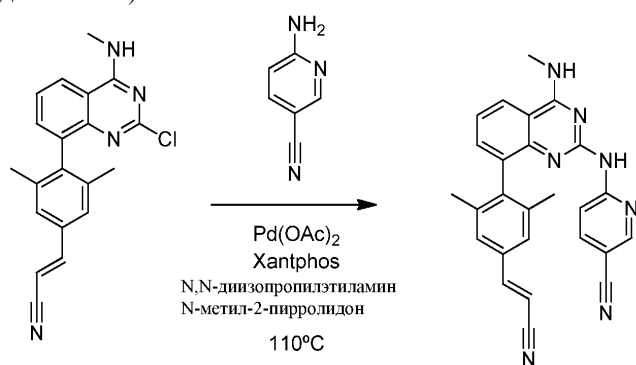
Смесь соединения 30b (52 мг, 0,15 ммоль), 4-аминобензонитрила (90 мг, 0,75 ммоль, Sigma-Aldrich), ацетата палладия(II) (20 мг, 0,064 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (40 мг, 0,064 ммоль) растворяли в *N*-метил-2-пирролидоне (3 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) (150 мкл, 0,85 ммоль) при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выделяли продукт хроматографией на силикагеле (градиент от 80-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 0-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 30. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,31 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 3,06 (d, $J=4,3$ Гц, 3H), 1,90 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI^+) расч. для

$C_{27}H_{23}N_6$ [M+H] 431,1979, эксп. 431,1977. ВЭЖХ (m/z) 431,2 [M+H], время удерживания 3,67 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 31. (E)-6-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-(метиламино)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 31



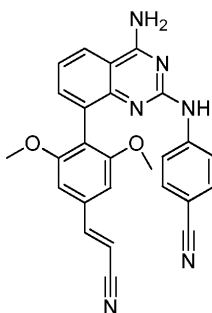
Синтез (E)-6-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-(метиламино)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 31)



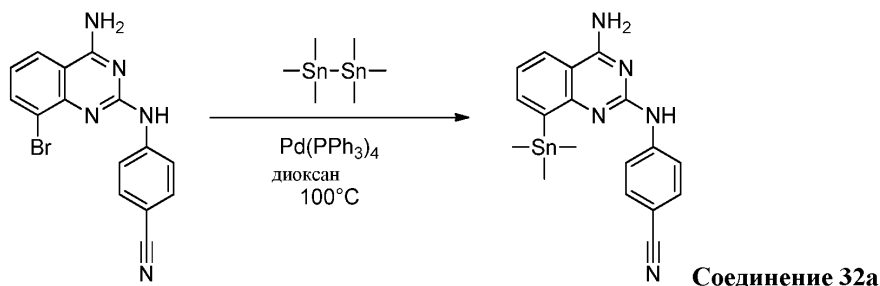
Соединение 31

Смесь соединения 30b (52 мг, 0,15 ммоль), 6-аминоникотинитрила (90 мг, 0,75 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (20 мг, 0,064 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (40 мг, 0,064 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (3 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (150 мкл, 0,85 ммоль) при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выделяли продукт хроматографией на силикагеле (градиент от 80-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 Re-diSep, градиент 0-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат указанного в заголовке соединения 31. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,53 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 6,70 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,21 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,96 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI^+) расч. для $C_{26}H_{22}N_7$ [M+H] 432,1931, эксп. 432,1929. ВЭЖХ (m/z) 432,2 [M+H], время удерживания 3,53 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 32. (E)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметоксифенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 32

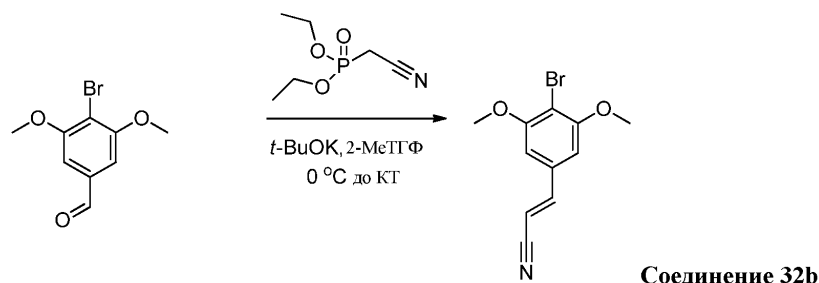


Этап 1. Синтез 4-((4-амино-8-(триметилстаннил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 32a)



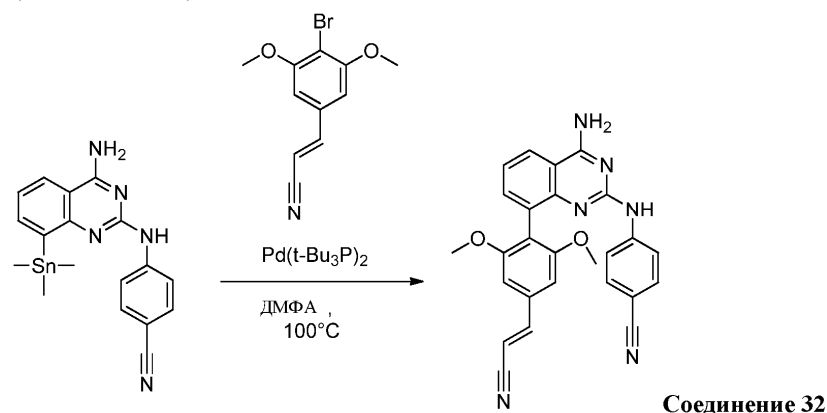
К смеси 8a (1000 мг, 2,94 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (200 мг, 0,17 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли гексаметилдиолово (1 мл, 4,82 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 14 ч в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры и сразу очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 25-50% этилацетата в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 32a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,08-8,18 (m, 3H), 7,73 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,51 (bs, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 0,36 (s, 9H). ВЭЖХ (m/z) 424,0 [M-H], время удерживания = 4,84 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (Е)-3-(4-бром-3,5-диметоксифенил)акрилонитрила (соединения 32b)



К раствору 4-бром-3,5-диметоксибензальдегида (24,5 г, 100 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-34641) и диэтилцианометилфосфоната (18,6 г, 105 ммоль) в безводном 2-метилтетрагидрофуране (400 мл) медленно добавляли трет-бутоксид калия (12,3 г, 110 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь энергично перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дважды водой и один раз солевым раствором. Органический слой сушили на MgSO₄ и фильтровали через 3-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали твердый остаток в ультразвуковой ванне смесью гексан/диэтиловый эфир (1/3) в течение 3 мин. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 32b. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,61 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,87 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) нет сигнала МС, время удерживания 2,50 мин (метод ВЭЖХ 2).

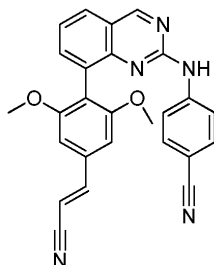
Этап 3. Синтез (Е)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметоксифенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 32)



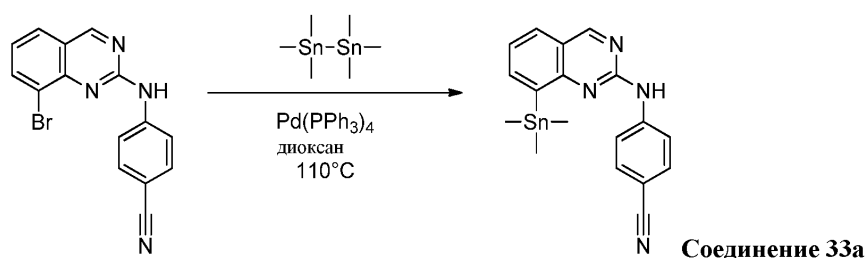
Смесь соединения 32a (20 мг, 0,047 ммоль), соединения 32b (20 мг, 0,075 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 0-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали трифторацетат указанного

в заголовке соединения 32. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (bs, 1H), 9,72-9,53 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,77 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,58 (bs, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,76 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 3,72 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 449,0 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 3,48 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 33. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметоксифенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 33

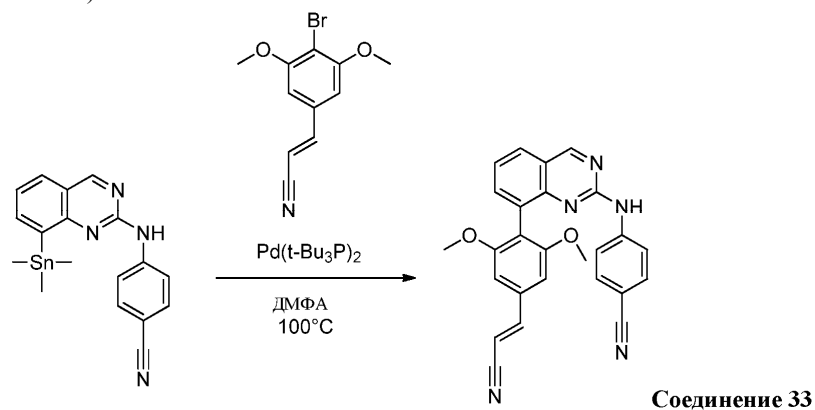


Этап 1. Синтез 4-((8-(триметилстаннил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 33a)



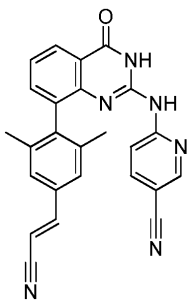
К смеси 1a (1000 мг, 3,07 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (200 мг, 0,17 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли гексаметилдиолово (1 мл, 4,82 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры и сразу очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-30% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 33a. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 8,09 -8,02 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 0,05 (s, 9H). ВЭЖХ (m/z) 409,0 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 5,54 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметоксифенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 33)

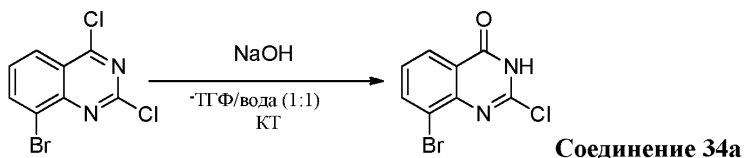


Смесь соединения 33a (20 мг, 0,048 ммоль), соединения 32b (20 мг, 0,075 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-50% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 0-100%, ацетонитрил в воде с 0,1% ТФУК), в результате чего получали трифторацетат указанного в заголовке соединения 33. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,96 (dd, $J=8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,78-7,85 (m, 3H), 7,71 (dd, $J=7,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,21 (s, 2H), 6,77 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 3,62 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 433,98 $[\text{M}+\text{H}]$, время удерживания = 4,39 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 34. (E)-6-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 34

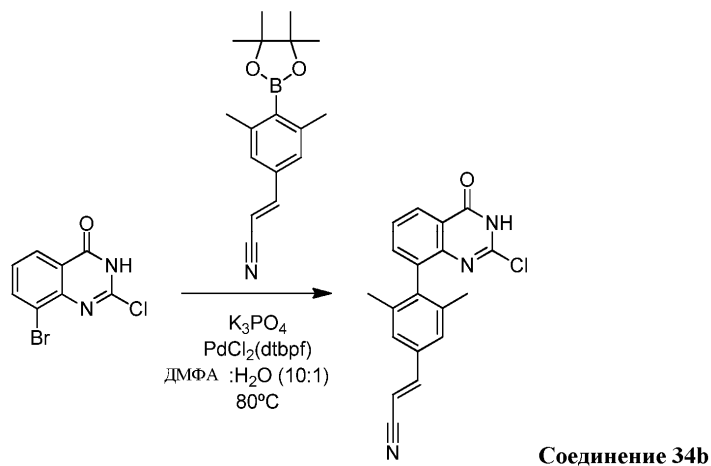


Этап 1. Синтез 8-бром-2-хлорохиназолин-4(3H)-он (соединение 34a)



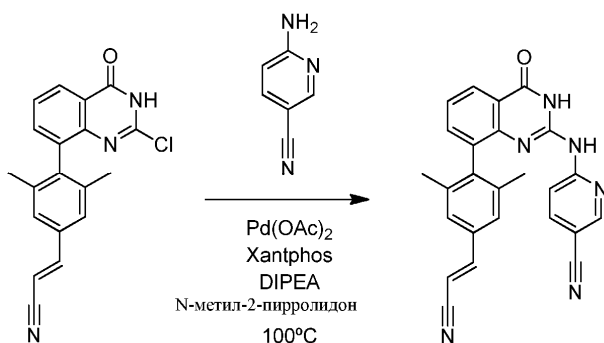
Вод. гидроксид натрия (30 мл, 0,2 М, 6 ммоль) добавляли в раствор 8-бром-2,4-дихлорхиназолина (556 мг, 2 ммоль, Ark Pharm Inc., AK-28703) в тетрагидрофуране (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь подкисляли кристаллической уксусной кислотой до pH 5 и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду, твердый продукт отфильтровывали и промывали водой (3×20 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 34a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,51 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H). Масс-спектропия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₈H₄ON₂BrClNa [M+Na] 280,9088, эксп. 280,9089. ВЭЖХ (m/z) 259,0 [M+H], время удерживания 3,58 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (E)-3-(4-(2-хлор-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 34b)



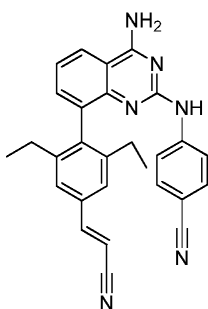
Смесь соединения 34a (74 мг, 0,28 ммоль), соединения 1с (120 мг, 0,42 ммоль), моногидрата трехосновного фосфата калия (200 мг, 0,87 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), в комплексе с дихлорметаном, (30 мг, 0,05 ммоль), растворяли в смеси N,N-диметилформамида и воды (10:1, 3,3 мл) в атмосфере аргона и перемешивали эту смесь при 80°C в течение 2 ч. Продукт выделяли хроматографией на силикагеле (градиент от 0-100% этилацетата в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 34b. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,30 (bs, 1H), 8,16 (dd, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,88 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 336,1 [M+H], время удерживания = 4,24 (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез (E)-6-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 34)

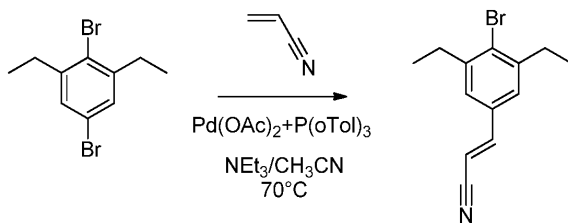
**Соединение 34**

Смесь соединения 34b (80 мг, 0,24 ммоль), 6-аминоникотинонитрила (200 мг, 1,68 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), ацетата палладия(II) (20 мг, 0,09 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантин-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидон (3 мл) в атмосфере аргона. Затем при помощи шприца добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (1 мл, 5,7 ммоль) при 100°C в течение 1 ч. Продукт выделяли флэш-хроматографией на силикагеле (градиент от 0-100% этилацетат в изо-гексанах), а затем еще раз очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (предупакованная колонка 5,5 г C-18 RediSep, градиент 0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 34. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,16 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,10 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,69 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,59-7,36 (m, 5H), 6,51 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,94 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,9 [M+H], время удерживания = 4,11 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 35. (E)-4-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диэтилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 35

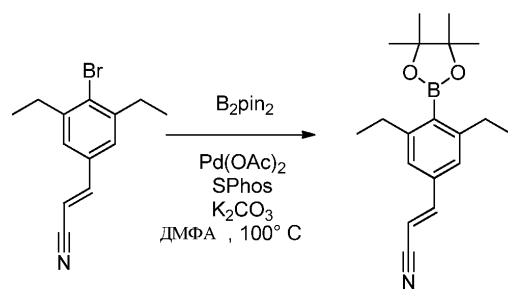


Этап 1. Синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диэтилфенил)акрилонитрила (соединения 35a)

**Соединение 35a**

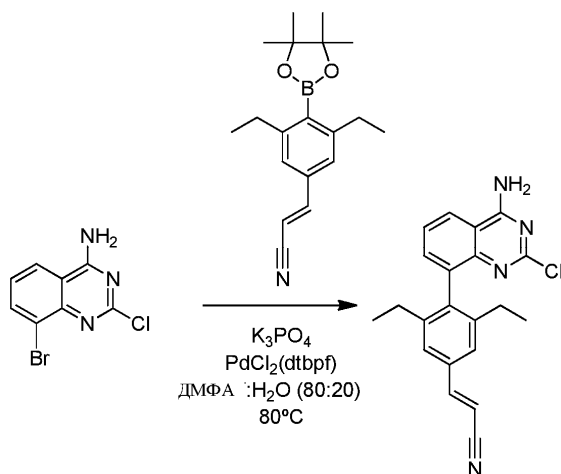
К раствору 2,5-дибром-1,3-диэтилбензола (2920 мг, 10 ммоль, Oakwood Products, Inc. - 034265) в безводном ацетонитриле (25 мл) добавляли ацетат палладия(II) (224 мг, 1 ммоль), акрилонитрил (1060 мг, 20 ммоль), три(o-толил)фосфин (913 мг, 3 ммоль) и триэтиламин (4 мл, 30 ммоль), затем смесь продували аргоном и нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток. Его подвергали хроматографии на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 35a. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,86 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,79 (q, J=7,5 Гц, 4H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 6H). ВЭЖХ (m/z) нет сигнала МС, время удерживания = 3,07 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 2. Синтез (E)-3-(3,5-диэтил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акрилонитрила (соединения 35b)

**Соединение 35b**

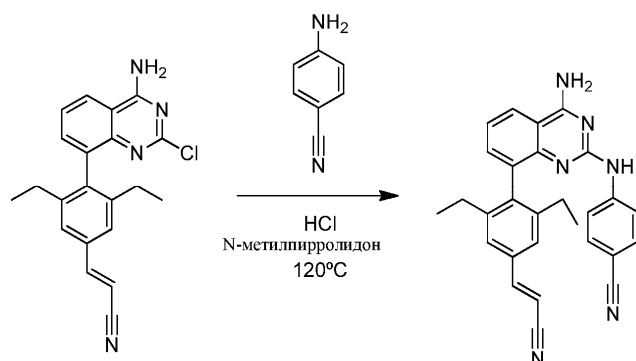
Смесь соединения 35a (300 мг, 1,14 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксaborолана) (432 мг, 1,70 ммоль), карбоната калия (471 мг, 3,4 ммоль), ацетата палладия(II) (13 мг, 0,06 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (SPhos, 58 мг, 0,14 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (20 мл) продували аргоном и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали наполнитель фильтра тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат выпаривали, затем снова растворяли этилацетатом (50 мл). Раствор промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный остаток, который очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-15% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали соединение 35b. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,85 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,67 (q, J=7,6 Гц, 4H), 1,38 (s, 12H), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 6H). ВЭЖХ (m/z) нет сигнала МС, время удерживания = 3,07 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 3. Синтез (Е)-3-(4-(4-амино-2-хлорохиназолин-8-ил)-3,5-диэтилфенил) акрилонитрила (соединения 35с)

**Соединение 35с**

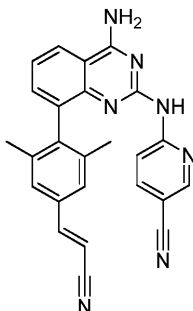
Смесь 8-бром-2-хлорохиназолин-4-амин (90 мг, 0,35 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-28702), соединения 35b (130 мг, 0,42 ммоль), трехосновного фосфата калия (96 мг, 0,45 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (23 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамид:вода (80:20, 5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали дважды солевым раствором, сушили над сульфатом магния, добавляли 1 объемный эквивалент гексана и фильтровали эту смесь через 2-см слой силикагеля, который промывали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические вещества концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали остаток гексан в ультразвуковой ванне. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали дважды гексаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 35с. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (bs, 2H), 8,29 (dd, J=7,2, 2,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 6,52 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,22-2,01 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,5 Гц, 6H). ВЭЖХ (m/z) 363,3 [M+H], время удерживания = 2,68 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 4. Синтез (Е)-4-((4-амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диэтилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 35)

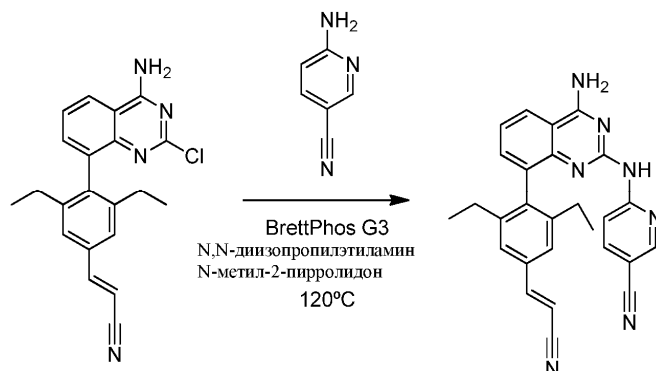
**Соединение 35**

Смесь соединения 35с (40 мг, 0,11 ммоль), 4-цианоанилина (18 мг, 0,154 ммоль, Sigma-Aldrich) и раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (4М, 3 мкл, 0,011 ммоль) в сухом N-метил-2-пирролидоне (1 мл) нагревали в атмосфере аргона при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали без дополнительной обработки обращенно-фазовой ВЭЖХ-хроматографией (градиент 0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 35. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,57-9,84 (m, 1H), 9,82-8,84 (m, 2H), 8,27 (bs, 1H), 7,86-7,22 (m, 7H), 6,62 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,40-1,98 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,2 Гц, 6H). ВЭЖХ (m/z) 445,4 [M+H], время удерживания = 2,59 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 36. (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диэтилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрил - соединение 36

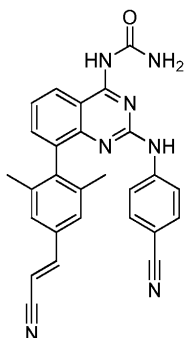


Синтез (E)-6-((4-Амино-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диэтилфенил)хиназолин-2-ил)амино)никотинитрила (соединения 36)

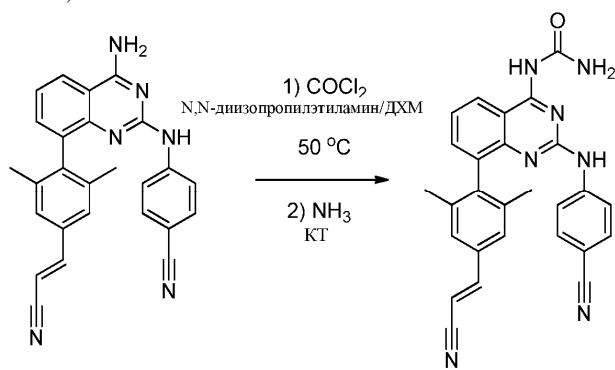
**Соединение 36**

Соединение 35с (40 мг, 0,11 ммоль), 6-аминоникотинитрил (53 мг, 0,44 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-32349), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (28 мг, 0,22 ммоль) и [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (9 мг, 0,011 ммоль) объединяли в атмосфере аргона в N-метил-2-пирролидоне (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали без дополнительной обработки обращенно-фазовой ВЭЖХ-хроматографией (градиент 0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 36. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,54 (bs, 1H), 12,09 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,46 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,37-8,15 (m, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,56-7,27 (m, 2H), 6,76 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,40-2,01 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,5 Гц, 6H). ВЭЖХ (m/z) 446,4 [M+H], время удерживания = 1,98 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 37. (E)-1-(2-((4-Цианофенил)амино)-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-4-ил)мочевина - соединение 37



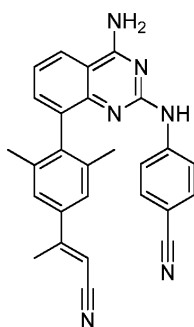
Синтез (Е)-1-(2-((4-цианофенил)амино)-8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-4-ил)мочевины (соединения 37)



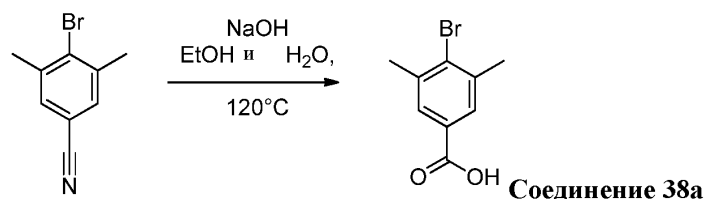
Соединение 37

Соединение 2 (42 мг, 0,10 ммоль) суспендировали в сухом дихлорметане (2 мл) и добавляли к этой суспензии N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,1 мл, 0,57 ммоль), после чего по каплям добавляли фосген (0,5 мл, 20% раствор в толуоле). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли еще одну порцию N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл, 0,57 ммоль) и фосгена (0,2 мл, 20% раствор в толуоле) и перемешивали эту смесь при 50°C в течение еще 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор аммиака (1 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и очищали. Неочищенный остаток очищали методом ВЭЖХ с использованием градиента от 50 до 100% ацетонитрила в воде (ВЭЖХ препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мк, C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 37. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (bs, 1H), 8,26-8,07 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,29-7,16 (m, 3H), 6,43 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,81 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 460,3 [M+H], время удерживания = 3,98 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 38. (Е)-4-((4-Амино-8-(4-(1-цианопроп-1-ен-2-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 38



Этап 1. Синтез 4-бром-3,5-диметилбензойной кислоты (соединение 38a)

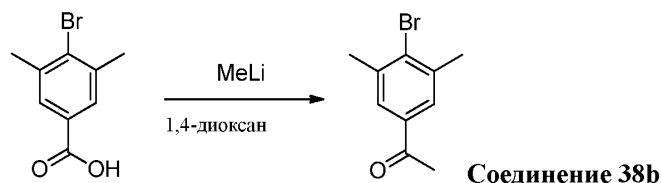


Соединение 38a

4-Бром-3,5-диметилбензонитрил (630 мг, 3 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-44760) растворяли в этаноле (1 мл), добавляли 8М раствор гидроксида натрия (5 мл) и перемешивали эту реакционную смесь в закрытом сосуде при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и промывали диэти-

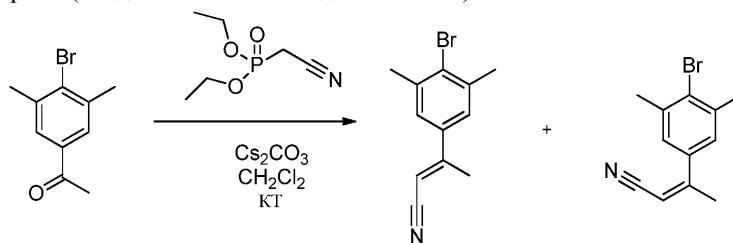
ловым эфиром (2×50 мл), водный слой подкисляли концентрированной хлороводородной кислотой (до pH 3) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 38a. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,72 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

Этап 2. Синтез 1-(4-бром-3,5-диметилфенил)этанона (соединения 38b)



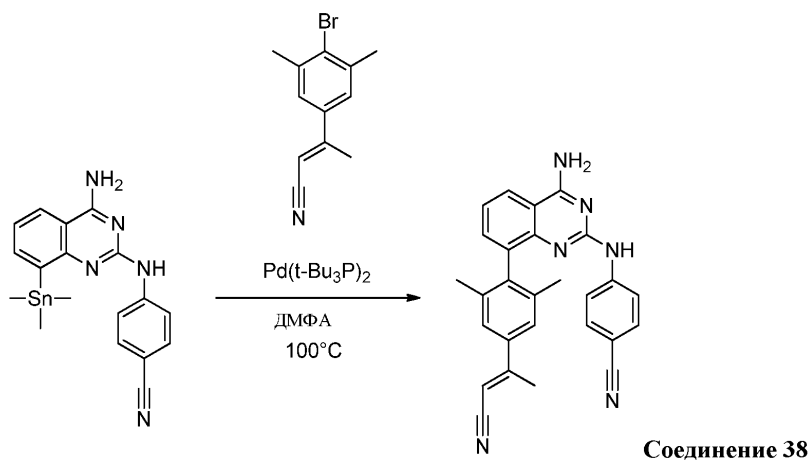
Соединение 38a (100 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в сухом 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли метиллитий (0,8 мл, 1,6М раствор в диэтиловом эфире) по каплям в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления метанола (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические растворы концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 38b. ВЭЖХ (m/z) 227,0 [M+H], время удерживания = 4,65 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 3. Синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)бут-2-еннитрила и (Z)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)бут-2-еннитрила (соединения 38c и соединения 38d)



Соединение 38b (95 мг, 0,42 ммоль) и диэтил(цианометил)фосфонат (70 мкл, 0,40 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (5 мл). Добавляли карбонат цезия (1 г, 3,07 ммоль) и медленно концентрировали раствор при пониженном давлении при 30°C. Полученное твердое вещество отстаивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К остатку добавляли дихлорметан и отфильтровывали твердые вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0-10% этилацетат в изо-гексанах, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 38c ВЭЖХ (m/z) 250,0 [M+H], время удерживания = 5,01 мин (метод ВЭЖХ 1), и указанное в заголовке соединение 38d ВЭЖХ (m/z) 250,0 [M+H], время удерживания = 4,48 мин (метод ВЭЖХ 1).

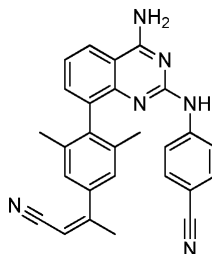
Этап 4. Синтез (E)-4-((4-амино-8-(4-(1-цианопроп-1-ен-2-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 38)



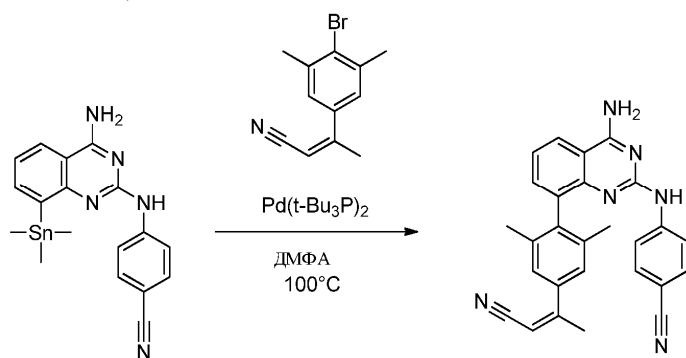
Смесь соединения 32a (20 мг, 0,047 ммоль), соединения 38c (20 мг, 0,080 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем повторно очищали на ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10

мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 38. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,23 (bs, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,60-7,29 (m, 7H), 6,17 (q, J=1,0 Гц, 1H), 2,52-2,51 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 430,9 [M+H], время удерживания = 3,83 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 39. (Z)-4-((4-Амино-8-(4-(1-цианопроп-1-ен-2-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 39



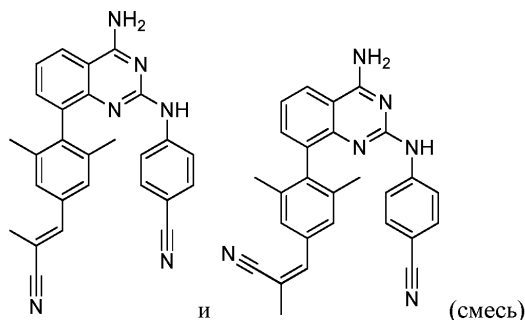
Синтез (Z)-4-((4-амино-8-(4-(1-цианопроп-1-ен-2-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 39)



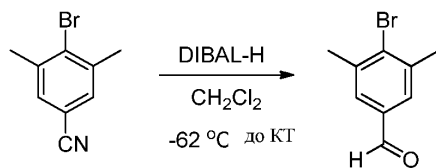
Соединение 39

Смесь соединения 32a (20 мг, 0,047 ммоль), соединения 38d (18 мг, 0,072 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем повторно очищали на ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 38. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (bs, 1H), 7,84-7,71 (m, 4H), 7,62-7,29 (m, 5H), 5,89-5,79 (m, 1H), 2,36 (d, J=1,5 Гц, 3H), 1,97 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 430,9 [M+H], время удерживания = 3,76 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 40. 4-((4-Амино-8-(4-(2-цианопроп-1-ен-1-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединение 40 (смесь E/Z = 1/1)



Этап 1. Синтез 4-бром-3,5-диметилбензальдегида (соединения 40a)

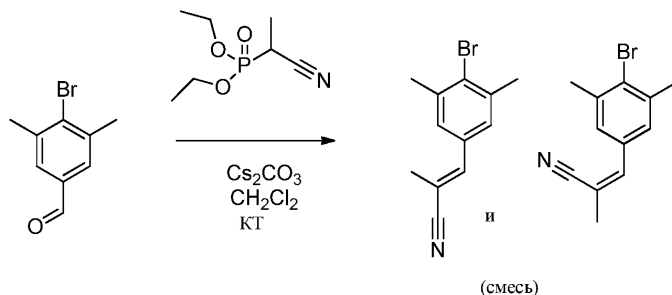


Соединение 40a

Смесь 4-бром-3,5-диметилбензонитрила (2 г, 9,57 ммоль, Ark Pharm Inc., АК-44760) в дихлорметане (25 мл) охлаждали до -62°C. Добавляли по каплям раствор гидрида диизобутилалюминия (1М в дихлорметане, 11 мл) и оставляли реакционную смесь дойти до комнатной температуры на 2 ч. После этого до-

бавляли 5% водный раствор хлороводородной кислоты (10 мл) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали соевым раствором. Органический слой сушили на хлориде кальция. Растворитель удаляли при пониженном давлении и подвергали неочищенный продукт хроматографии на силикагеле (градиент от 0-10% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 40а. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). Масс-спектропия высокого разрешения (TOF CI+) расч. для C₉H₁₀BrO [M+H] 212,9915, эксп. 212,9913. ВЭЖХ (m/z) 213,0 [M+H], время удерживания = 4,59 мин (метод ВЭЖХ 1).

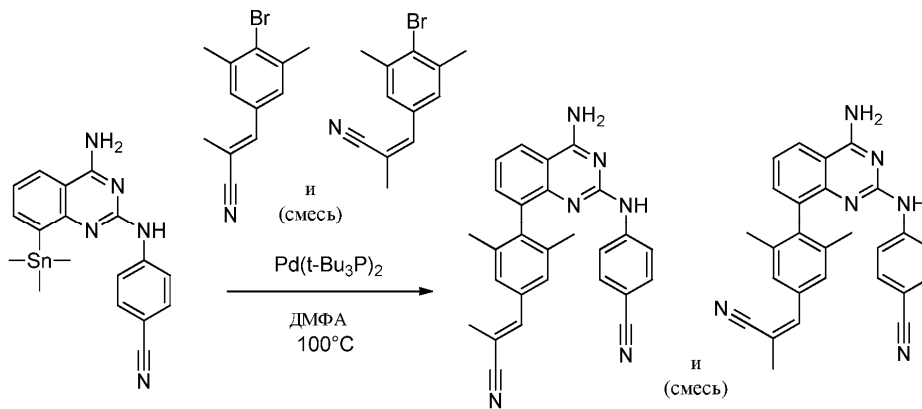
Этап 2. Синтез 3-(4-бром-3,5-диметилфенил)-2-метилакрилонитрила (соединения 40b): смесь E/Z = 1/1



Соединение 40b

Соединение 40а (100 мг, 0,47 ммоль) и диэтил(1-цианоэтил)фосфонат (70 мкл, 0,40 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (5 мл). Добавляли карбонат цезия (1 г, 3,07 ммоль) и медленно концентрировали раствор при пониженном давлении при 30°C. Полученное твердое вещество отстаивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К остатку добавляли дихлорметан и отфильтровывали твердые вещества. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0-10% этилацетат в изо-гексанах, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 40b в виде смеси 1:1 изомеров E/Z. ВЭЖХ (m/z) 250,0 [M+H], время удерживания = 5,07 и 5,10 мин (метод ВЭЖХ 1).

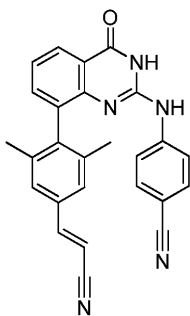
Этап 4. Синтез 4-((4-амино-8-(4-(2-цианопроп-1-ен-1-ил)-2,6-диметилфенил)хиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 40): смесь E/Z = 1/1



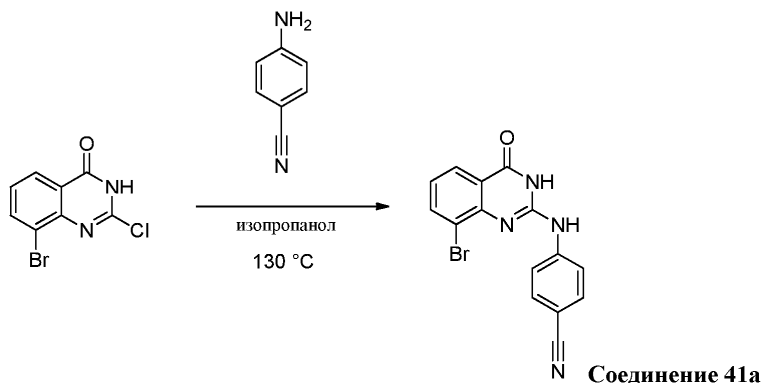
Соединение 40

Смесь соединения 32а (20 мг, 0,047 ммоль), соединения 40b (20 мг, 0,080 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 100% этилацетат в изо-гексанах), а затем повторно очищали методом ВЭЖХ (препаративная колонка Phenomenex Gemini 10 мкм C18, 250×21,2 мм, 10 мл/мин, градиент от 10-100% ацетонитрила в воде), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 40 в виде смеси 1:1 E/Z-изомеров. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,64-7,23 (m, 7H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 430,8 [M+H], время удерживания = 3,86 мин (метод ВЭЖХ 1).

Пример 41. (E)-4-((8-(4-(2-Циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)бензонитрил - соединения 41

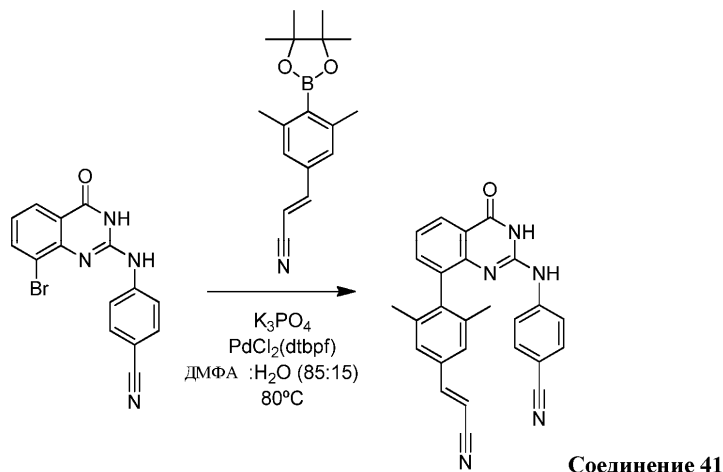


Этап 1. Синтез 4-((8-бром-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 41a)



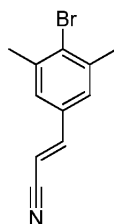
Смесь соединения 34a (260 мг, 1 ммоль) и 4-аминобензонитрила (130 мг, 1,1 ммоль, Sigma-Aldrich) в изопропанол (5 мл) нагревали микроволновым излучением при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (3×20 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 41a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,13 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (t, J=7,8 Гц, 1H). Масс-спектрометрия высокого разрешения (ионизация электрораспылением - ESI⁺) расч. для C₁₅H₁₀ON₄Br [M+H]⁺ 341,0033, эксп. 341,0033. ВЭЖХ (m/z) 341,1 [M+H]⁺, время удерживания 4,52 мин (метод ВЭЖХ 1).

Этап 2. Синтез (E)-4-((8-(4-(2-циановинил)-2,6-диметилфенил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 41)

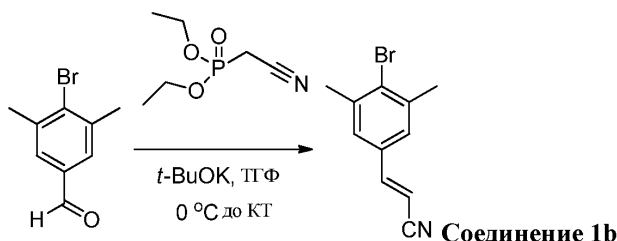


Смесь соединения 41a (68 мг, 0,2 ммоль), соединения 1c (85 мг, 0,3 ммоль), трехосновного фосфата калия (92 мг, 0,4 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (26 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси N,N-диметилформамид:вода (85:15, 40 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 50 до 80% этилацетат в изо-гексанах), а затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент 5-100% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты), в результате чего получали трифторацетат соединения 41. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,05 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=16,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,48-7,29 (m, 6H), 6,56 (d, J=16,7 Гц, 1H), 1,93 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) 418,3 [M+H]⁺, время удерживания = 2,72 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 42. Альтернативный синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)акрилонитрила - соединения 1b

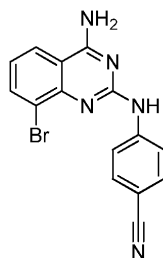


Альтернативный синтез (E)-3-(4-бром-3,5-диметилфенил)акрилонитрила (соединения 1b)

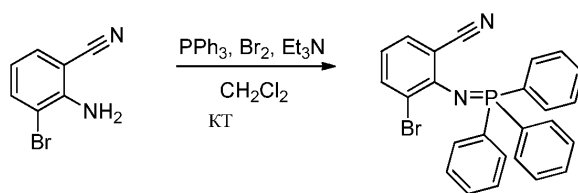


К раствору диэтилцианометилфосфоната (266 мг, 1,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (168 мг, 1,5 ммоль) при 0 °С при перемешивании в течение 30 мин. После этого в реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи по каплям добавляли соединение 40a (212 мг, 1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь нейтрализовали водой. Добавляли этилацетат, органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным хлоридом кальция и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент от 0-20% этилацетата в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 1b. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 6H). ВЭЖХ (m/z) нет сигнала МС, время удерживания = 2,78 мин (метод ВЭЖХ 2).

Пример 43. Альтернативный синтез 4-((4-амино-8-бромхиназолин-2-ил)амино)бензонитрила - соединения 8a



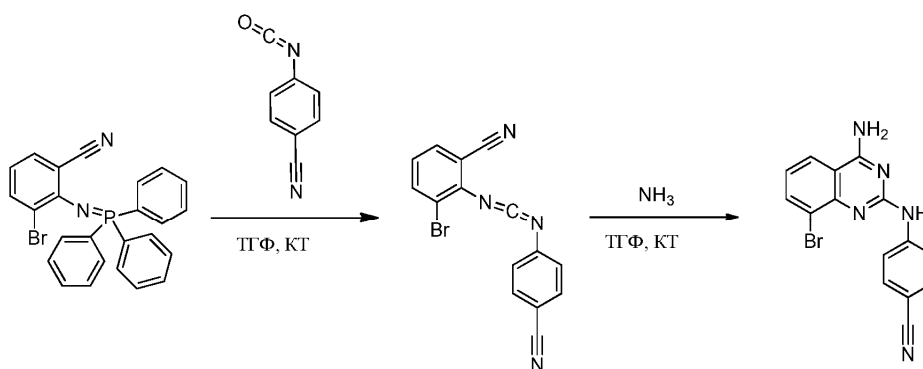
Этап 1. Синтез 3-бром-2-((трифенилфосфоранилиден)амино)бензонитрила (соединения 43a)



Соединение 43a

Раствор трифенилфосфина (10,65 г, 40,6 ммоль) в дихлорметане (200 мл) медленно обрабатывали бромом (6,49 г, 40,6 ммоль) при 0 °С в течение 5 мин. Затем добавляли триэтиламин (8,22 г, 81,2 ммоль), после чего добавляли 2-амино-3-бромбензонитрил (4,00 г, 20,3 ммоль, Abblis, AB1000095). Затем ледяную ванну удаляли при комнатной температуре на 8 ч. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором и сушили на сульфате магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и подвергали остаток хроматографии на силикагеле (градиент от 0-30% этилацетат в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединения 43a. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,70 (m, 6H), 7,66 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,57-7,47 (m, 6H), 7,40 (dt, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,64 (td, J=7,8, 1,5 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 457,1 [M+H], время удерживания = 2,99 мин (метод ВЭЖХ 2).

Этап 2. Альтернативный синтез 4-((4-амино-8-бромхиназолин-2-ил)амино)бензонитрила (соединения 8a)



Соединение 8a

К раствору соединения 43a (500 мг, 1,09 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4-изоцианатобензонитрил (173 мг, 1,20 ммоль, Sigma-Aldrich) при 0°C в течение 30 мин. Добавляли 2М аммиак в изопропанол (3,3 мл, 6,6 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 40% этилацетата в изо-гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8a. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H). ВЭЖХ (m/z) 340,0 [M+H], время удерживания = 4,06 мин (метод ВЭЖХ 1).

Биологические примеры.

Пример А.

Высокоэффективный скрининг активности против ВИЧ-1 с мутацией обратной транскриптазы (ОТ ВИЧ-1).

Проводили скрининг соединений на цитопатический эффект в миниатюризованном высокоэффективном анализе, определяя таким образом активность в отношении ВИЧ-1 HBX2 (дикий тип) и мутантов ВИЧ-1 по обратной транскриптазе K103N и Y181C. В табл. 1 и 2 ниже, "д.т." относится к результатам исследования соединений с диким типом 1, а "д.т. в тесте 2" относится к результатам исследования соединений с диким типом в тот же день, в который проводили исследование на мутантах. Соответственно, "д.т. в тесте 2" проводили в тех же условиях, что и исследование соединений с мутантами, т.е. он дает прямое сравнение с результатами исследования с мутантами.

Готовили десять серийных разбавлений соединений согласно настоящему изобретению с полулогарифмическим шагом в ДМСО. В качестве положительного контроля использовали AZT, а в качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. С использованием акустического дозатора Echo помещали по 200 нл серийных разведений соединения в стерильные 384-луночные планшеты для культур тканей. Два миллиона клеток МТ-4 инкубировали с каждым из трех вирусов при значении MOI (множественности инфицирования) 0,0005 в отдельных инфекционных пробирках объемом 1 мл в течение 1 ч при 37°C. Клетки разбавляли в культуральной среде (RPMI + 10% ФБС) до 50000 клеток/мл. Инфицированные клетки добавляли в 384-луночные планшеты для анализа, содержащие серийные разведения соединений. Планшеты для анализа инкубировали в течение 5 дней в инкубаторе с увлажнением, установленным на 37°C и 5% CO₂. Для измерения цитопатического эффекта ВИЧ в каждую лунку добавляли 40 мкл Titer-Glo и считывали итоговый люминесцентный сигнал на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer). Данные нормировали по положительным и отрицательным контролям в каждом планшете и выражали в виде % защиты от цитопатического эффекта. Значения EC₅₀ определяли как концентрацию соединения, которая обеспечивала 50% снижение сигнала люминесценции, и рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программы Pipeline Pilot с аппроксимацией четырехпараметрической функцией (Accelrys, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты раскрыты в табл. 1

Идентификатор соединения	Таблица 1		EC ₅₀ (нМ) в клетках МТ4 против		КИ (кратное изменение) против мутанта	
	EC ₅₀ (нМ) в клетках МТ4 против	EC ₅₀ (нМ) в клетках МТ4 против	против	против	против	против
Идентификатор соединения	д.т.	д.т. в тесте 2 *	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	3,0	6,2	8,8	17,8	1,4	2,9

2	3,7	3,6	4,0	10,9	1,1	3,0
3	NA	12,9	12,0	50,2	0,9	3,9
4	9,2	9,8	19,1	47,0	2,0	4,8
5	1,3	1,5	2,5	12,0	1,7	8,2
6	99,3	82,6	81,1	469,5	1,0	5,7
7	122,2	116,8	130,5	>500	1,1	>4,3
8	2,7	2,8	3,7	21,7	1,3	7,8
9	3,4	3,2	3,5	10,8	1,1	3,4
10	2,8	3,0	2,9	29,3	1,0	9,8
11	4,7	4,2	5,2	126,4	1,2	29,8
12	1,8	1,8	1,7	12,5	0,9	6,9
13	3,2	4,3	5,9	27,4	1,4	6,4
14	8,1	12,7	15,1	121,9	1,2	9,6
15	22,6	33,2	72,2	179,5	2,2	5,4
16	6,3	7,5	12,5	42,6	1,7	5,7
17	229,1	189,9	150,8	>500	0,8	>2,6
18	21,9	13,1	12,1	112,3	0,9	8,6
19	27,5	29,0	30,3	79,7	1,0	2,7
20	7,0	6,6	7,1	69,9	1,1	10,5
21	10,1	10,6	10,8	187,0	1,0	17,6
22	69,3	87,5	101,4	>500	1,2	>5,7
23	8,7	NA	NA	NA	NA	NA
24	27,8	27,8	32,5	478,5	1,2	17,2
25	39,1	28,3	44,1	159,8	1,6	5,6
26	2,7	2,0	2,4	27,2	1,2	13,5
27	6,3	3,8	5,3	399,7	1,4	105,9
28	11,4	9,1	14,3	57,2	1,6	6,3
29	22,1	18,6	33,4	>500	1,8	>26,9
30	15,9	13,0	17,0	55,6	1,3	4,3
31	10,5	8,6	17,6	432,5	2,1	50,5
32	1,9	1,3	1,5	10,5	1,2	8,3
33	2,1	1,5	3,2	12,3	2,1	7,9
34	2,4	3,0	3,2	11,3	1,0	3,7
35	12,8	16,8	16,9	38,6	1,0	2,3
36	7,7	10,5	10,1	87,3	1,0	8,3
37	4,7	6,8	7,8	22,1	1,2	3,3
38	6,0	7,9	7,0	18,6	0,9	2,4
39	5,9	8,9	12,1	27,2	1,4	3,0
40 (смесь изомеров)	6,8	9,9	16,3	36,1	1,7	3,7
41	6,3	9,5	15,7	32,8	1,6	3,4

*тест 2 с д.т. проводили в те же дни, что и тест с мутантами K103N и Y181C.

Высокопроизводительный скрининг проводили также для неврапина ("NPV"), рилпивирин ("RPV") и эфавиренза ("EFV"). Неврапин получали из Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге N391275). Рилпивирин получали из Key Organics Ltd. (Кэмелфорд, Корнуолл, Великобритания, № в каталоге KE-0036). Эфавиренз получали из Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге E425000). Результаты показаны ниже в табл. 2

Таблица 2	EC ₅₀ (нМ) в клетках MT4против	EC ₅₀ (нМ) в клетках MT4против	КИ (кратное изменение)против мутанта
-----------	---	--	--

Соединение	д.т.	д.т. в тесте 2 *	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Невирапин («NVP»)	65,0	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О	Н/О
Рилпивирин («RPV»)	0,9	1,3	1,5	3,8	1,2	3,1
Эфавиренз («EFV»)	1,3	1,6	46,4	3,8	28,9	2,3

*тест 2 с д.т. проводили в те же дни, что и тест с мутантами K103N и Y181C.

Н/О: не определяли.

Понятно, что EC_{50} можно оценивать методиками, известными в данной области. В одном варианте реализации соединения демонстрировали EC_{50} меньше приблизительно 3000 нМ в диком типе или в любом из мутантов ВИЧ по обратной транскриптазе, измеренную способом, раскрытым в разделе "высокопроизводительный скрининг анти-ВИЧ-мутантов K103N и Y181C", обсуждаемому выше. В одном варианте реализации соединения демонстрировали EC_{50} меньше приблизительно 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 100, 50, 25, 10, 5 или 1 нМ в диком типе или в любом из мутантов ВИЧ по обратной транскриптазе (например, K103N, Y181C).

Пример В.

Профиль устойчивости против мутантов ВИЧ-1 по обратной транскриптазе (ВИЧ-1 RT).

Исследовали противовирусную активность соединений против панели вирусов, устойчивых к ННИОТ. Использовали панель из 8 клональных мутантных вирусов, полученных в результате сайт-направленного мутагенеза, представляющих основные пути развития устойчивости против рилпивирин («RPV»), эфавиренза («EFV») и невирапина («NVP»), включающих одиночные и двойные мутации в обратной транскриптазе ВИЧ-1. Дополнительные подробности и соответствующий уровень техники можно найти в работах Janssen с соавт., J. Med. Chem., 2005, 48, 1901-1909, Das с соавт., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, том 105, № 5, 1466-1471, и Kuroda с соавт., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559. Особенно желательным считали полное сохранение противовирусной активности в отношении мутации K103N по сравнению с диким типом, поскольку эта мутация представляет минорную подгруппу пациентов, ранее не подвергавшихся лечению (1,4%). Рекомбинантные штаммы ВИЧ-1, кодирующие мутации обратной транскриптазы K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N/Y181C, L100I/Y181C, E138K или E138K/M184V, конструировали путем сайт-направленного мутагенеза. Вирусы дикого типа и мутантные готовили путем трансфекции клонов инфекционной провирусной кДНК на основе клеток MT-2 и сбора супернатантов клеток. Клетки MT-2 инфицировали мутантными штаммами ВИЧ-1 и вирусом дикого типа при значении множественности инфицирования (MOI), равном 0,005, путем аккуратного перемешивания в течение 3 ч при 37°C, а затем добавляли при плотности 16667 клеток на лунку в 50 мкл полной среды RPMI для культур клеток (содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) и 10% пенициллина-стрептомицина) в 96-луночные планшеты, содержащие 50 мкл 3-кратных разведений исследуемых соединений в RPMI. Через 5 дней инкубации при 37°C в увлажненном инкубаторе в присутствии 5% CO₂ в каждую лунку добавляли 100 мкл реагента Cell Titer-Glo™ (Promega Biosciences, Inc., Мэдисон, Висконсин, США) и измеряли относительные световые единицы (RLU) на планшетном ридере Envision. Индуцируемый вирусом цитопатический эффект определяли как процентную долю от измеренных значений RLU в образцах с полностью супрессированной репликацией вируса за вычетом сигнала от контролей без обработки (ДМСО). Значение EC_{50} определяли как концентрацию соединения, дающую 50% снижение репликации вируса. Анализ данных по противовирусной активности, наблюдаемой в клетках MT-2, осуществляли с использованием программного обеспечения XL-fit™ (TDBS, Guildford, Surrey, Великобритания) для расчета EC_{50} по 8-точечной кривой доза-ответ с использованием следующего уравнения:

$$y = M - \frac{(M - H) \times EC_{50}^n}{(EC_{50}^n + x^n)}$$

где y - ингибирование вируса; x - концентрация лекарственного средства; M - максимальное ингибирование; H - минимальное ингибирование; и n - коэффициент Хилла. Значения EC_{50} (среднее ± стандартное отклонение) рассчитывали по меньшей мере трем независимым экспериментам, проведенным в трипликате. Уровень устойчивости определяли как отношение средней EC_{50} для каждого мутанта/вируса дикого типа. Результаты раскрыты на фигуре, в табл. 3 и 4 ниже

Таблица 3	Кратное изменение (КИ) биологической устойчивости в низкопроизводительной панели						
Соединение	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V
1	1,3	5,7	6,9	14,8	15,2	0,6	H/O
2	0,9	4,0	1,6	4,1	10,0	1,6	5,0
3	1,0	3,4	1,0	3,4	13,7	H/O	H/O
4	1,4	4,9	5,4	12,8	16,9	H/O	H/O
5	1,6	15,4	18,9	208,0	174,0	H/O	H/O
9	1,0	5,7	4,0	14,7	11,4	H/O	H/O
10	0,9	11,9	3,8	19,9	53,6	H/O	H/O
11	2,1	154,0	85,0	157,0	161,0	H/O	H/O
34	1,4	3,4	1,7	12,4	18,7	H/O	4,2

H/O: не определено.

Профиль устойчивости против мутантов ВИЧ-1 по обратной транскриптазе исследовали также для невирапина ("NPV"), рилпивирин ("RPV") и эфавиренза ("EFV"). Невирапин получали из Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге N391275). Рилпивирин получали из Key Organics Ltd. (Кэмелфорд, Корнуолл, Великобритания, № в каталоге KE-0036). Эфавиренз получали из Toronto Research Chemicals, Inc. (Торонто, Канада, № в каталоге E425000). Результаты показаны ниже в табл. 4

Таблица 4	Кратное изменение (КИ) в низкопроизводительной панели						
Соединение	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V
Невирапин («NPV»)	87,0	>229	>229	H/O	>229	183,0	H/O
Рилпивирин («RPV»)	1,0	4,6	18,1	7,7	22,8	0,8	3,0
Эфавиренз («EFV»)	48,1	3,6	>200	83,5	132,5	14,8	H/O

H/O: не определено.

Пример С.

Анализ с hERG.

Клетки.

Для этого исследования использовали линию клеток яичников китайского хомячка от AVIVA, которая стабильно экспрессирует каналы hERG. Клетки культивировали в среде DMEM/F12, содержащий 10% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина и 500 мкг/мл G418. Перед проведением исследования клетки собирали с использованием пипеток Accumax (Innovative Cell Technologies).

Растворы.

Для регистрации электрофизиологических показаний использовали следующие растворы.

Внешний раствор: 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 4 mM KCl, 150 mM NaCl, 10 mM глюкозы, 10 mM HEPES, 0,5-315 мОсм, pH 7,4 (корректировали 5M NaOH).

Внутренний раствор: 140 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 6 mM EGTA, 5 mM HEPES-Na, 5 mM АТФ-Mg, 295-305 мОсм, pH 7,25 (корректировали 1M KOH).

Электрофизиологические исследования.

Регистрацию данных для целых клеток осуществляли с использованием прибора PX 7000A (Axon Instruments) с использованием методики AVIVA SealChip™.

К клеткам применяли метод вольткламп при потенциале удерживания, равном -80 мВ.

Затем активировали ток каналов hERG за счет этапа деполяризации до -50 мВ в течение 300 мс. Этот этап при -50 мВ использовали в качестве исходного уровня для измерения амплитуды пика следового тока. Затем применяли резкое изменение потенциала до +20 мВ в течение 5 с для активации каналов. Затем изменением потенциала обратно до значения -50 мВ в течение 5 с удаляли активацию и регистрировали остаточный ток деактивации.

Подготовка и разведение исследуемых препаратов.

Все исследуемые препараты готовили из 10 mM растворов в ДМСО.

Растворы смешивали путем ультразвуковой обработки в течение 20 мин с последующим интенсивным перемешиванием вихревым способом. Перед анализом соединения разбавляли до исследуемых концентраций с использованием внешнего раствора. Разбавления готовили не более чем за 20 мин перед использованием.

Электрофизиологические процедуры.

После достижения конфигурации цельных клеток осуществляли мониторинг клеток в течение 90 с до достижения стабильности, а затем промывали внешним раствором в течение 66 с. Затем на протяжении всей процедуры к клеткам применяли протокол напряжения каждые 12 с. Только стабильные клетки с параметрами фиксации выше порогового значения отбирали для процедуры добавления лекарственного средства.

На клетки наносили внешний раствор, содержащий 0,1 ДМСО, чтобы задать фоновый уровень. Току давали стабилизироваться в течение 3-10 мин, после чего наносили исследуемые продукты. Растворы исследуемых продуктов добавляли к клеткам в 4 отдельных добавлениях. Клетки выдерживали в растворе для анализа до тех пор, пока эффект исследуемого продукта достигал стационарного состояния, максимум 12 мин. Затем добавляли 1 мкМ цизаприда (положительный контроль). Наконец, осуществляли промывку внешним раствором до тех пор, пока ток восстановления не достигал стационарного состояния.

Анализ данных.

Анализ данных проводили с использованием ПО DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) и Origin (OriginLab Corporation). Результаты раскрыты в табл. 5. Более высокие значения в табл. 5 указывает максимальную достигаемую в этом анализе концентрацию (например, соединения, достигшие своего предела растворимости).

Таблица 5

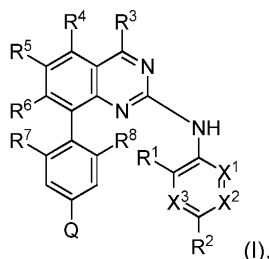
№ соединения	hERG (мкМ)
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1,3
34	>3

Тест с hERG также проводили для рилпивирин ("RPV"). Результат составил 0,5 мкМ.

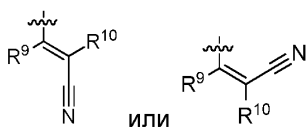
Конкретные наблюдаемые фармакологические реакции могут варьировать в соответствии с и в зависимости от конкретного выбранного активного соединения и того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также применяемых типа лекарственной формы и пути введения, и осуществление настоящего изобретения предусматривает такие ожидаемые вариации или различия результатов. В раскрытых в настоящем документе примерах описан синтез соединений согласно настоящему изобретению, раскрытых в настоящем документе, а также промежуточные соединения, применяемые для получения таких соединений. Подразумевается, что отдельные этапы, описанные в настоящем документе, можно комбинировать. Также подразумевается, что можно объединять отдельные партии соединения и затем использовать далее на следующем этапе синтеза. Все цитируемые источники, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждый из них был отдельно включен посредством ссылки. В настоящем раскрытии указаны различные варианты реализации и методики. Тем не менее, следует понимать, что можно внести множество изменений и модификаций, не выходя за пределы сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где Q представляет собой

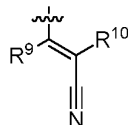


X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или C(R^{11}), при условии, что максимум 2 из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой N,

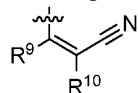
R^1 представляет собой -H, -CN, -OR^a, галоген или C₁₋₆алкил,
 R^2 представляет собой -H, -CN, -OR^a или C₁₋₆алкил,
 R^3 представляет собой -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,
 R^4 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,
 R^5 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,
 R^6 представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил,
 R^7 представляет собой C₁₋₆алкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂,
 R^8 представляет собой C₁₋₆алкил, галоген, -OR^a, -CN или -NO₂,
 R^9 представляет собой -H или C₁₋₆алкил,
 R^{10} представляет собой -H или C₁₋₆алкил,
каждый R^{11} независимо представляет собой -H, -CN, -OR^a, галоген или C₁₋₆алкил, и
каждый R^a и R^b независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой -CN.

3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой



4. Соединение из пп.1, 2 или фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой



5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹, X² и X³ каждый представляет собой CH.

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹ представляет собой N, X² представляет собой CH и X³ представляет собой CH.

7. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹, X² и X³ представляют собой C(R¹¹), где каждый R¹¹ независимо выбран из -H, -CN, -OR^a, галогена и C₁₋₆алкила и R¹ выбран из -H, -CN, -OR^a, галогена и C₁₋₆алкила.

8. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X¹, X² и X³ представляют собой C(R¹¹), где каждый R¹¹ представляет собой -H и R¹ представляет собой -H.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -H, -OR^a, -NR^aR^b или -NHC(O)NR^aR^b.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -NH₂ или -OH.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -NH₂.

12. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -OH.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где два из R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой -H и один из R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b или C₁₋₆алкил.

14. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где два из R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой -H и один из R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой -H, -OR^a, галоген, -NO₂, -NR^aR^b или C₁₋₆алкил.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой -H.

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴, R⁵ и R⁶ представляют собой -H.

17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ и R⁸ являются одинаковыми и выбраны из C₁₋₆алкила, галогена, -OR^a, -CN и -NO₂.

18. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ и R⁸ являются одинаковыми и выбраны из C₁₋₆алкила, галогена и -OR^a.

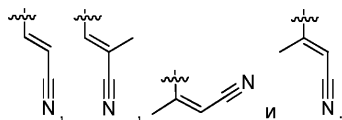
19. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ и R⁸ представляют собой C₁₋₆алкил.

20. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ и R⁸ представляют собой метил.

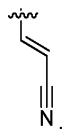
21. Соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ и R¹⁰ пред-

ставляют собой -Н.

22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q выбран из

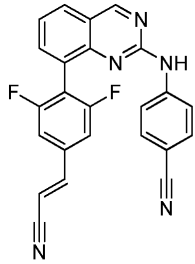
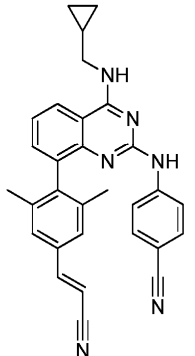
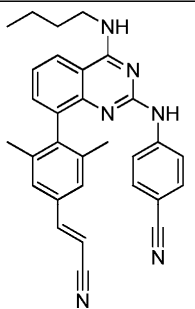
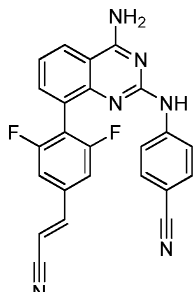


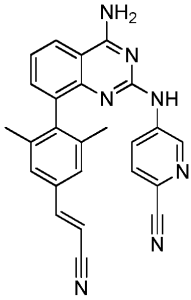
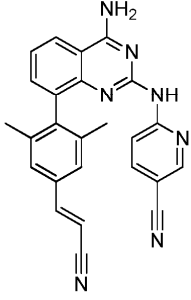
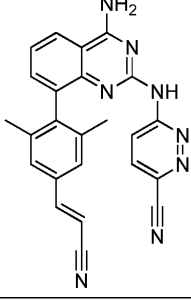
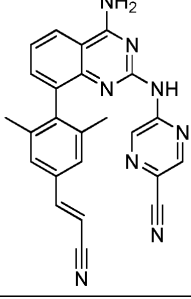
23. Соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой

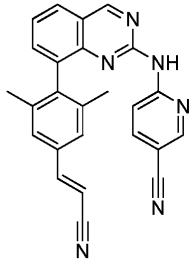
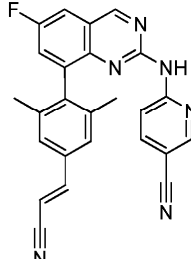
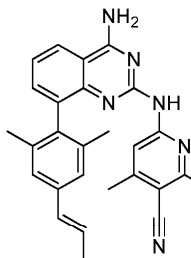
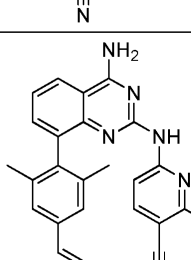


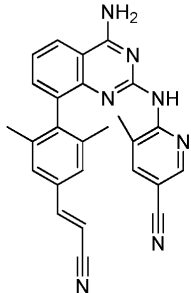
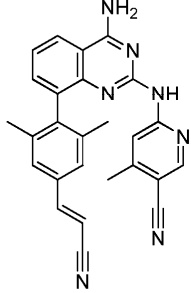
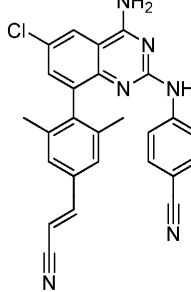
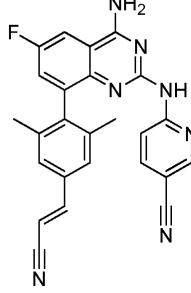
24. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

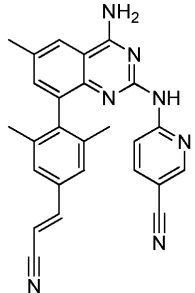
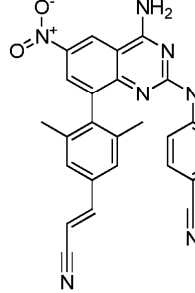
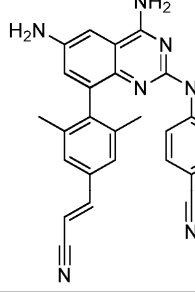
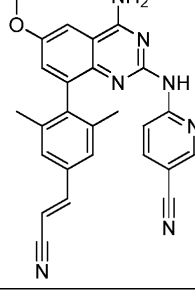
Структура	идентификационный номер соединения
	1,
	2,
	3,
	4,

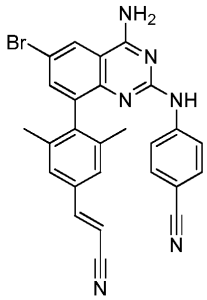
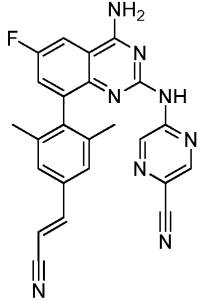
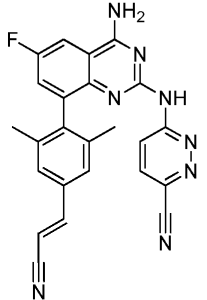
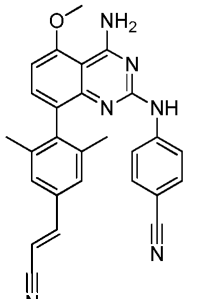
	5,
	6,
	7,
	8,

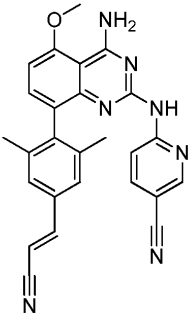
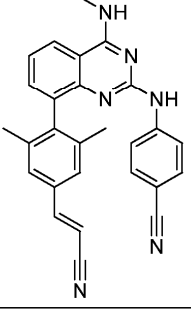
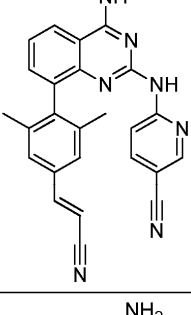
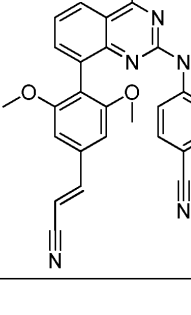
	9,
	10,
	11,
	12,

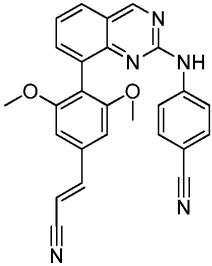
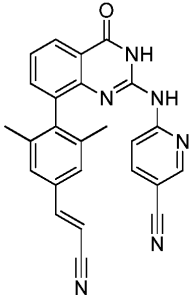
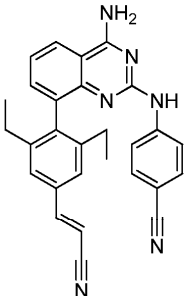
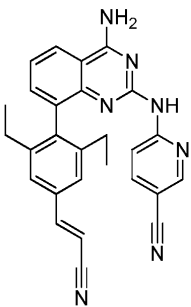
	13,
	14,
	15,
	16,

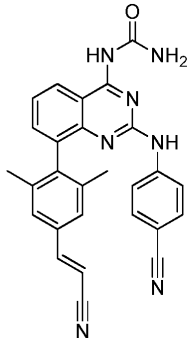
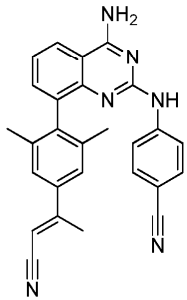
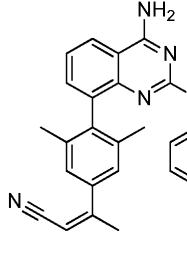
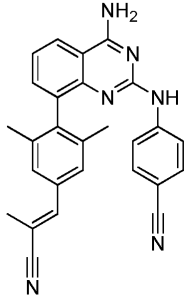
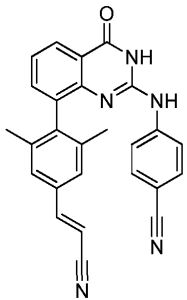
	17,
	18,
	19,
	20,

	21,
	22,
	23,
	24,

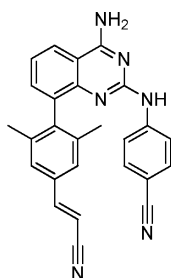
	25,
	26,
	27,
	28,

	29,
	30,
	31,
	32,

	33,
	34,
	35,
	36,

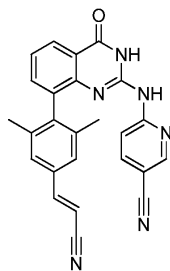
	37,
	38,
	39,
	40, и
	41.

25. Соединение формулы



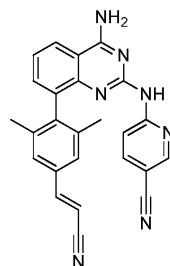
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ ингибирования обратной транскриптазы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

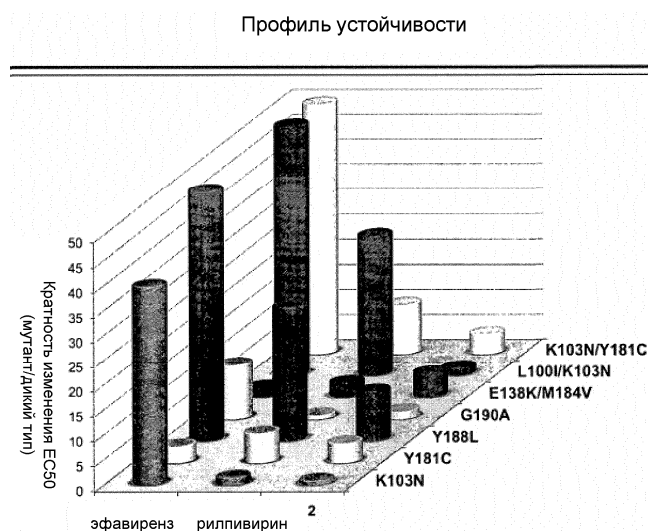
30. Способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

31. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

32. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у субъекта.

33. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта.

34. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ in vitro.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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