



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129229** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

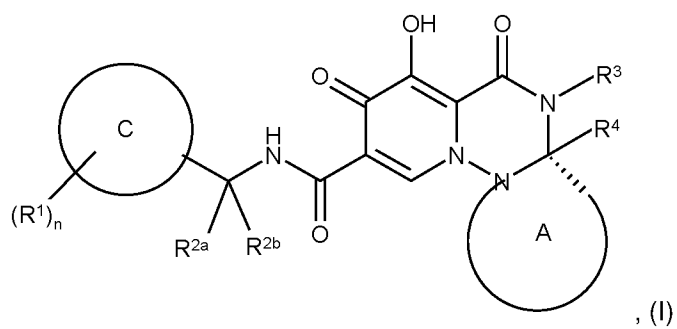
<p>(21) Номер заявки: a 2020 08303</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 20.02.2025</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2018-104156</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.05.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 24.03.2021, Бюл.№ 12</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 19.02.2025, Бюл.№ 8</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/JP2019/021446, 30.05.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Таода Йосіюкі (JP), Унох Юто (JP)</p> <p>(73) Володілець (володільці): СІОНОГІ ЕНД КО., ЛТД., 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1950212 A1, 30.07.2008 WO 2014/200880 A1, 18.12.2014 WO 2015/089847 A1, 25.06.2015 WO 2014/099586 A1, 26.06.2014 WO 2016/106237 A1, 30.06.2016</p>
--	--

(54) ПОЛІЦИКЛІЧНЕ ПОХІДНЕ КАРБАМОЇЛПІРИДОНУ

(57) Реферат:

Даний винахід забезпечує сполуку, представлену Формулою (I)

UA 129229 C2



де кільце А являє собою заміщений або незаміщений гетероцикл; кільце С являє собою бензольне кільце або т. ін.; R^1 являє собою галоген або т. ін.; R^{2a} і R^{2b} кожний незалежно являє собою водень або т. ін.; R^3 являє собою заміщений або незаміщений алкіл або т. ін.; R^4 являє собою водень або т. ін. і n являє собою ціле число від 1 до 3.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується нової сполуки, яка має протівірусний ефект. Більш конкретно, даний винахід стосується поліциклічного похідного карбамоїлпіридону, що має інгібуючу активність відносно інтегрази ВІЛ, і лікарського засобу, що включає його, зокрема, лікарського засобу проти ВІЛ.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Серед вірусів відомий вірус імунодефіциту людини (далі скорочено ВІЛ), один з типів ретровірусів, як викликаючий синдром набутого імунодефіциту (далі скорочено СНІД). У цей час різні керівні принципи рекомендують пацієнтам, що раніше не отримували лікування, комбінацію інгібітора інтегрази (долутегравіру і т. д.) як основний лікарський засіб, з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (АВС+ЗТС, FTC+TAF і т. д.), які відрізняються профілем резистентності, як терапевтичний лікарський засіб для лікування СНІДу. Завдяки високій ефективності і високій безпеці ці комбінації мають високий рівень задоволення порівняно з вихідними терапевтичними лікарськими засобами. Тим часом, рекомендують починати лікування при виявленні ВІЛ-інфекції в зв'язку з появою такого безпечного лікарського засобу і хорошим прогнозом. Крім того, період введення ліків довшас, оскільки середня тривалість життя людей, інфікованих ВІЛ, наближається до середньої тривалості життя здорових людей. Якщо виникають побічні реакції нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази або з'являється стійкість до вірусу через тривалий прийом ліків, подальший зручний метод лікування не існує. Таким чином, спостерігається тенденція до відмови від нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Отже, бажано встановити двокомпонентне лікування двома основними лікарськими засобами. Таким чином, бажана розробка основного лікарського засобу, який можна комбінувати з інгібітором інтегрази. Крім того, бажана розробка терапевтичного лікарського засобу з більш тривалим інтервалом введення ліків, тобто ін'єкції тривалої дії, коли лікування здійснюють шляхом введення тільки однієї ін'єкції з інтервалом в 1 місяць або більше, для зниження втоми від прийому ліків, що приписується тривалому лікуванню, і поліпшення QOL (якості життя) пацієнтів таким чином, щоб пацієнти отримували більше задоволення від повсякденного життя.

Щоб задовольнити такі вимоги, інгібітор інтегрази каботегравір знаходиться в стадії розробки у вигляді ін'єкції тривалої дії на РнЗ. Крім того, ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази рилпівірин також знаходиться в стадії розробки у вигляді ін'єкції тривалої дії. Робляться спроби створення методу лікування з використанням цих двох лікарських засобів. Однак ці лікарські засоби вводять один раз на місяць або на два місяці, і необхідно вводити загалом в 3 або 4 місця з болем. Отже, для подальшого поліпшення якості життя пацієнтів бажана розробка лікарського засобу, лікування яким здійснюють введенням однієї ін'єкції на 3 місяці з меншим болем при більш низькій дозі.

Ралтегравір і елвитегравір як пероральні препарати першого покоління і долутегравір як пероральний препарат другого покоління вже виведені на ринок як інгібітори інтегрази. Коли пацієнт, що раніше не отримував лікування, приймає долутегравір, ніякі резистентні мутації не з'являються. Однак долутегравір, коли його використовують для лікування пацієнта, інфікованого вірусом, резистентним до інгібітора інтегрази першого покоління, може виявитися неефективним через подальше додавання мутації резистентності. Отже, також бажана розробка інгібітора, що має вищий бар'єр резистентності, ніж у долутегравіру.

Біциклічні або вищі поліциклічні похідні карбамоїлпіридону відомі як один з лікарських засобів проти ВІЛ, що мають інгібуючий інтегразу ефектом (Патентні документи 1-29). Серед них, Патентний документ 3 описує похідне карбамоїлпіридотриазину. Однак жоден з документів не описує оптично активне трициклічне або більш поліциклічне похідне карбамоїлпіридотриазину, яке є сполукою даної заявки.

ПОСИЛАЛЬНИЙ ДОКУМЕНТИ ПОПЕРЕДНЬОГО РІВНЯ ТЕХНІКИ

[Патентний документ]

[Патентний документ 1] WO 2006/088173

[Патентний документ 2] WO 2006/116764

[Патентний документ 3] WO 2007/049675

[Патентний документ 4] WO 2011/129095

[Патентний документ 5] WO 2014/099586

[Патентний документ 6] WO 2014/100323

[Патентний документ 7] WO 2014/104279

[Патентний документ 8] WO 2014/183532

[Патентний документ 9] WO 2014/200880

[Патентний документ 10] WO 2015/039348

[Патентний документ 11] WO 2015/048363
 [Патентний документ 12] WO 2015/089847
 [Патентний документ 13] WO 2015/095258
 [Патентний документ 14] WO 2015/006731
 5 [Патентний документ 15] WO 2015/006733
 [Патентний документ 16] WO 2015/199167
 [Патентний документ 17] WO 2016/090545
 [Патентний документ 18] WO 2016/094198
 [Патентний документ 19] WO 2016/094197
 10 [Патентний документ 20] WO 2016/106237
 [Патентний документ 21] WO 2016/154527
 [Патентний документ 22] WO 2016/161382
 [Патентний документ 23] WO 2016/187788
 [Патентний документ 24] WO 2016/191239
 15 [Патентний документ 25] WO 2017/087256
 [Патентний документ 26] WO 2017/087257
 [Патентний документ 27] WO 2017/106071
 [Патентний документ 28] WO 2017/113288
 [Патентний документ 29] WO 2017/116928

20 СУТЬ ВИНАХОДУ

ЗАДАЧІ, ЯКІ ВИРІШУЮТЬСЯ ДАНИМ ВИНАХОДОМ

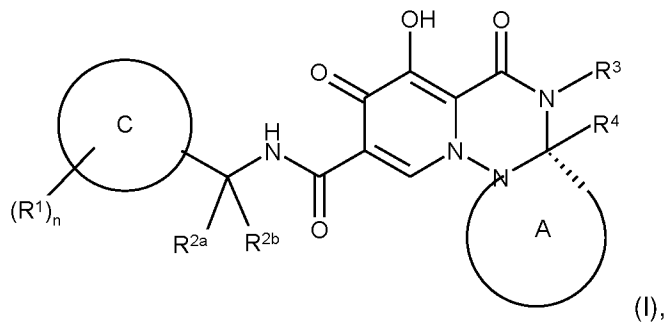
Метою даного винаходу є забезпечення нової сполуки тривалої дії, що має інгібуючу активність проти інтегрази з високим бар'єром резистентності.

СПОСОБИ РІШЕННЯ ЗАДАЧІ

25 Автори даного винаходу провели ретельні дослідження і в результаті виявили, що нове похідне карбамоїлпіридону має інгібуючу дію на інтегразу з високим бар'єром резистентності. Автори даного винаходу також виявили, що сполука за даним винаходом і лікарський засіб, що включає її, корисні як противірусний лікарський засіб (наприклад, антиретровірусний лікарський засіб, лікарський засіб проти ВІЛ, анти-HTLV-1 (вірус Т-клітинного лейкозу людини типу 1)
 30 лікарський засіб, анти-FIV (вірус імунодефіциту кішок) лікарський засіб і анти-SIV (вірус імунодефіциту мавп) лікарський засіб), зокрема, лікарський засіб проти ВІЛ, лікарський засіб проти СНІДу або терапевтичний лікарський засіб для пов'язаних з ними захворювань і т. д., створивши даний винахід, наведений нижче.

Даний винахід забезпечує винаходи, наведені нижче.

35 [1] Сполука, представлена наступною формулою (I), або її фармацевтично прийнятна сіль:
 [Хімічна формула 1]



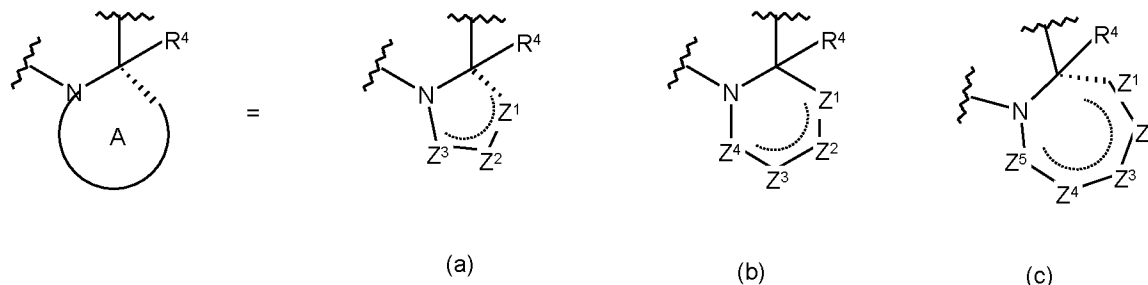
40 де
 кільце А являє собою заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл;
 кільце С являє собою бензольне кільце, піридинове кільце або 5-членний ароматичний гетероцикл;
 кожний R¹ незалежно являє собою галоген, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, ціано або галогеналкілокси;
 45 R^{2a} і R^{2b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;
 R^{2a} і R^{2b} можуть бути взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням неароматичного карбоциклу або неароматичним гетероциклу;
 R³ являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл;
 50 R⁴ являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;

R^3 і R^4 , або R^3 і замісник в кільці А можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного неароматичного гетероциклу; і

п являє собою ціле число від 1 до 3.

5 [2] Сполука за п. [1] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А являє собою будь-яке з наступних кілець:

[Хімічна формула 2]



10 де

R^4 являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;

пунктирна лінія означає наявність або відсутність зв'язку;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 кожний незалежно являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} або S, де кількість гетероатомів, що складають кільцеву структуру кільця А, в Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 дорівнює 0 або 1;

15 Z^1 і Z^3, Z^1 і Z^4, Z^1 і Z^5, Z^2 і Z^4, Z^2 і Z^5, Z^3 і Z^5, R^4 і Z^2, R^4 і Z^3, R^4 і Z^4 або R^4 і Z^5 можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C1-C4 поперечного зв'язку, що необов'язково переривається гетероатомом, вибраним з NR^{5c}, O і S;

R^{5a} і R^{5b} кожний незалежно являє собою водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, або заміщений або незаміщений алкілокси;

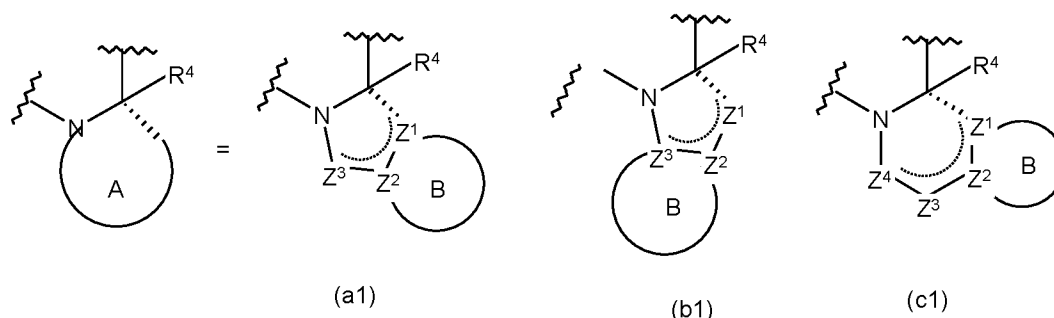
20 R^{5a} і R^{5b} на одному і тому ж атомі вуглецю можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного неароматичного карбоциклу, або заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклу;

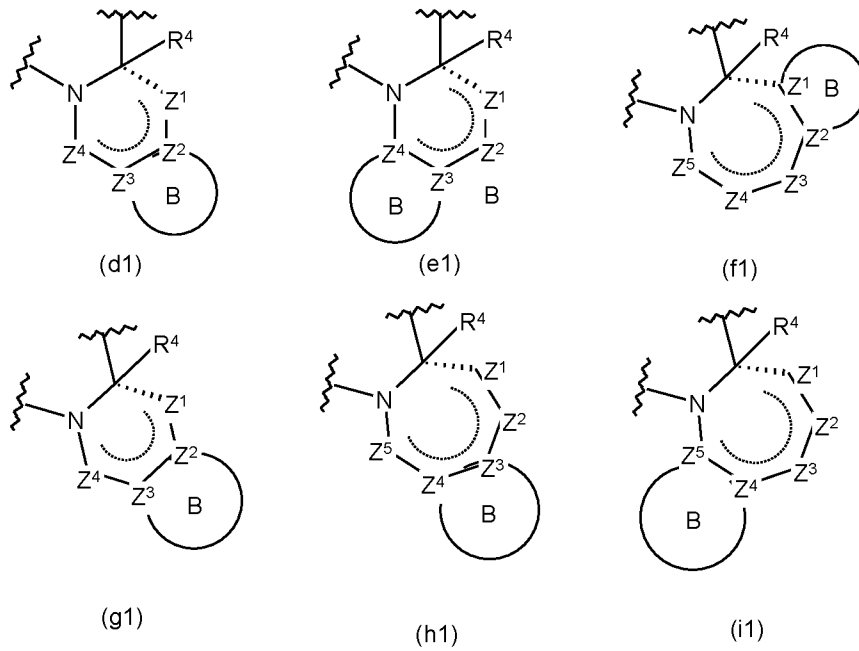
кожний R^{5c} незалежно являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл;

R^3 і R^4 можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного неароматичного гетероциклу.

30 [3] Сполука за п. [1] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А являє собою будь-яке з наступних кілець:

[Хімічна формула 3]





де

5 R^4 являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;
пунктирна лінія означає наявність або відсутність зв'язку;

кілеце В являє собою заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикл;

10 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 кожний незалежно являє собою $CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, C, O, N, NR^{5c}$ або S (за умови, що атом, який складає кілеце В, являє собою CR^{5a}, C або N);

Z^1 і Z^3, Z^1 і Z^4, Z^1 і Z^5, Z^2 і Z^4, Z^2 і Z^5, Z^3 і Z^5, R^4 і Z^2, R^4 і Z^3, R^4 і Z^4 або R^4 і Z^5 можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C_2-C_4 поперечного зв'язку, що необов'язково переривається гетероатомом, вибраним з NR^{5c}, O і S ;

15 R^{5a} і R^{5b} кожний незалежно являє собою водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл, або заміщений або незаміщений алкілокси;

R^{5a} і R^{5b} на одному і тому ж атомі вуглецю можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного неароматичного карбоциклу, або заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклу;

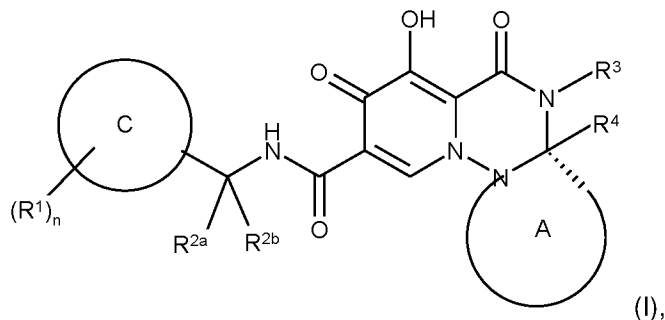
20 R^{5c} являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл;

25 R^3 і R^4 можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного неароматичного гетероциклу.

[4] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[3] або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука представлена наступною формулою (I):

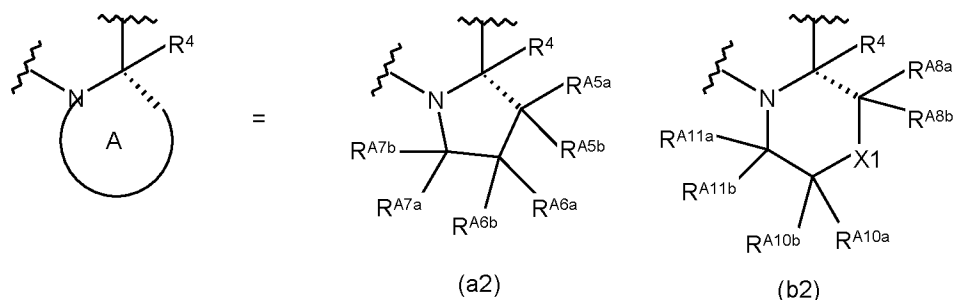
[Хімічна формула 4]

30



де
 кільце А являє собою будь-яке з наступних кілець:
 [Хімічна формула 5]

5



X1 являє собою CR^{A9a}R^{A9b} або O;

10 R^{A5a}, R^{A5b}, R^{A6a}, R^{A6b}, R^{A7a} і R^{A7b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл;

R^{A5a} і R^{A6a}, або R^{A6a} і R^{A7a} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням ароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного галогеном, 3-6-членного неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеним галогеном, або 4-6-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеним галогеном (за умови, що при утворенні ароматичного карбоциклу R^{A5b} і R^{A6b}, або R^{A6b} і R^{A7b} взяті разом з утворенням зв'язку);

15 R^{A5b} і R^{A6b} можуть бути взяті разом з утворенням зв'язку;

R^{A8a}, R^{A8b}, R^{A9a}, R^{A9b}, R^{A10a}, R^{A10b}, R^{A11a} і R^{A11b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл;

20 R^{A8a} і R^{A10a} можуть бути взяті разом з утворенням C₁-C₃ поперечного зв'язку;

R^{A10a} і R^{A11a} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням 5-членного неароматичного карбоциклу;

R^{A9a} і R^{A9b} можуть бути взяті разом з суміжним атомом з утворенням 4-членного неароматичного карбоциклу або 5-членного неароматичного гетероциклу;

25 R^{A8a} і R^{A9a} можуть бути взяті разом з утворенням зв'язку;

кільце С являє собою бензольне кільце або піридинове кільце;

кожний R¹ незалежно являє собою галоген, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, ціано або галогеналкілокси;

R^{2a} і R^{2b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

R³ являє собою алкіл або галогеналкіл;

30 R⁴ являє собою водень або алкіл;

n являє собою ціле число від 1 до 3.

[5] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[3] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою алкіл або галогеналкіл.

35 [6] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[4] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою алкіл.

[7] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[3], [5] і [6] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою водень або алкіл.

[8] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[7] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R¹ незалежно являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл.

40 [9] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[7] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний R¹ незалежно являє собою галоген.

[10] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[3] і [5]-[9] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} являє собою водень і R^{2b} являє собою водень або алкіл, або R^{2a} і R^{2b} взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням C₃-C₄ карбоциклу.

45 [11] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[9] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} являє собою водень і R^{2b} являє собою водень або алкіл.

[12] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[3] і [5]-[11] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце С являє собою бензольне кільце або піридинове кільце.

50 [13] Сполука за п. [1] або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана з групи, яка складається зі сполук I-2, I-6, I-11, і I-15.

[14] Сполука за п. [1] або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана з групи, яка

складається зі сполук II-4, II-8, II-9, II-15, II-18, II-20, II-21, II-22, II-23, II-24, II-26, II-28, II-31, II-37, II-40, II-41, II-42, II-44, II-46, II-49, II-51, II-53, II-57, II-60, II-66, II-70, II-71, II-87, II-90, II-99, II-106, II-112, II-133, II-136, II-153 і II-156.

5 [15] Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пунктів [1] - [14] або її фармацевтично прийнятну сіль.

[16] Фармацевтична композиція за пунктом [15], де фармацевтична композиція являє собою засіб проти ВІЛ.

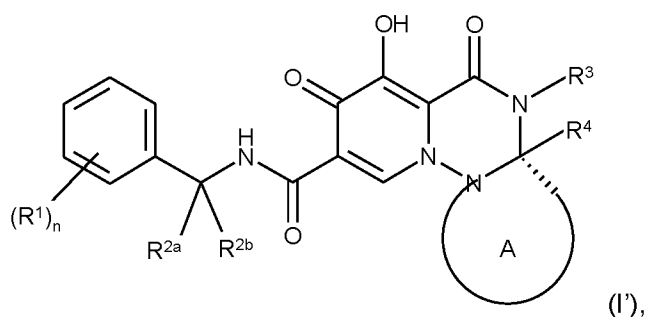
[17] Інгібітор інтегрази ВІЛ, що включає сполуку за будь-яким з пунктів [1]-[14] або її фармацевтично прийнятну сіль.

10 [18] Спосіб лікування і/або профілактики ВІЛ-інфекції, що включає введення сполуки за будь-яким з пунктів [1]-[14] або її фармацевтично прийнятної солі.

[19] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[14] або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці ВІЛ-інфекції.

[0009]

15 [1'] Сполука, представлена наступною формулою (I'), або її фармацевтично прийнятна сіль: [Хімічна формула 6]



20 де
кільце А являє собою заміщений або незаміщений гетероцикл;
кожний R¹ незалежно являє собою галоген, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, нітрил або галогеналкілокси;

R^{2a} і R^{2b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл або галогеналкіл;

25 R^{2a} і R^{2b} можуть бути взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням карбоциклу або гетероциклу;

R³ являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл;

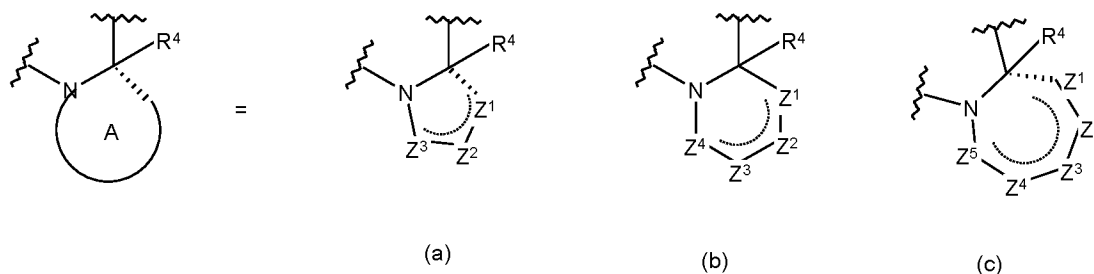
R⁴ являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;

30 R³ і R⁴ або R³ і замісник в кільці А можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного гетероциклу; і

n являє собою ціле число від 1 до 3.

[2'] Сполука за п. [1'] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А являє собою будь-яке з наступних кілець:

35 [Хімічна формула 7]



40 де
R⁴ являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;
пунктирна лінія означає наявність або відсутність зв'язку;

Z¹, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ кожний незалежно являє собою CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, O, N, NR^{5c}, S, S(=O), S(=O)₂ або S(=O)=NR^{5d}, де кількість гетероатомів серед Z¹, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ дорівнює 0 або 1;

Z^1 і Z^3 , Z^1 і Z^4 , Z^1 і Z^5 , Z^2 і Z^4 , Z^2 і Z^5 , Z^3 і Z^5 , R^4 і Z^2 , R^4 і Z^3 , R^4 і Z^4 або R^4 і Z^5 можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C2-C4 поперечного зв'язку;

R^{5a} і R^{5b} кожний незалежно являє собою водень, галоген, гідрокси, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілокси, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений уреїдо, заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілокси, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілокси, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілокси, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілокси;

R^{5a} і R^{5b} на одному і тому ж атомі вуглецю можуть бути взяті разом з утворенням оксо, тіоксо або заміщенням або незаміщенням спірокільця;

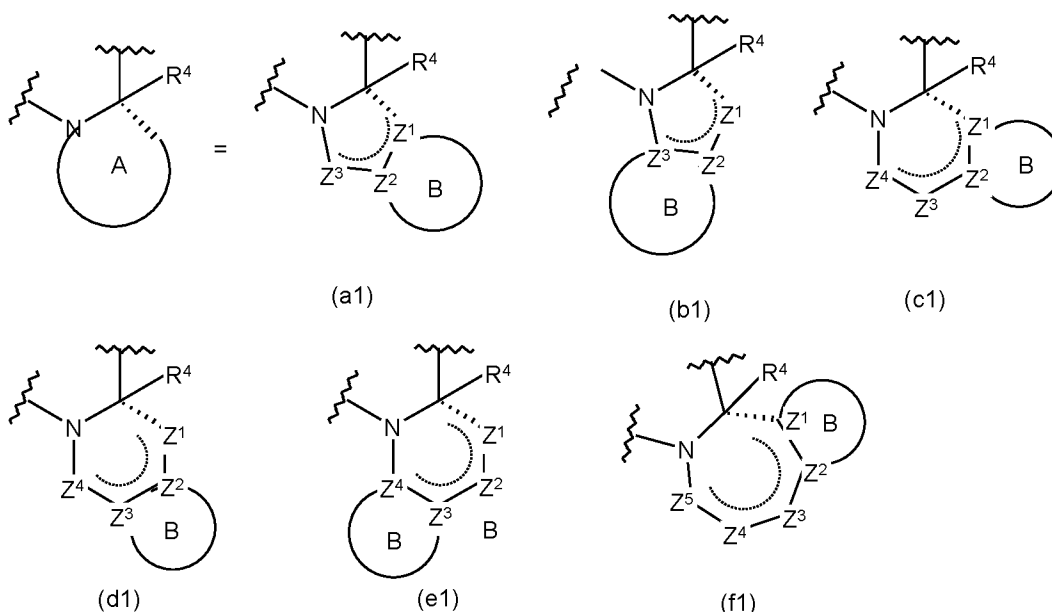
R^{5c} являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілоксикарбоніл;

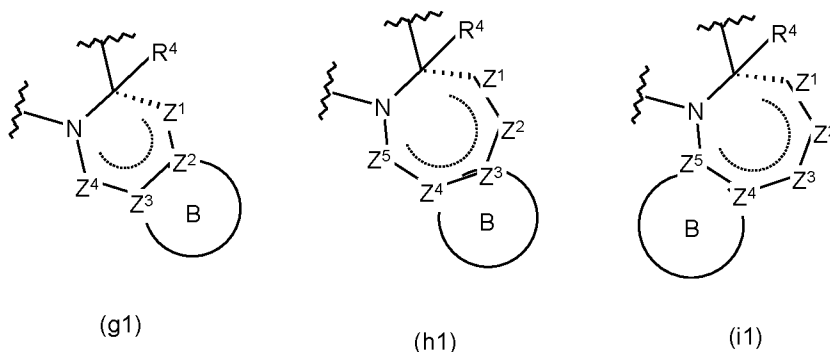
R^{5d} являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілоксикарбоніл; і

R^3 і R^4 , або R^3 і замісник на $Z1$ можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного гетероциклу.

[3'] Сполука за п. [1'] або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце А являє собою будь-яке з наступних кілець:

[Хімічна формула 8]





де
 R⁴ являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;
 пунктирна лінія означає наявність або відсутність зв'язку;
 кільце В являє собою заміщений або незаміщений карбоцикл, або заміщений або
 незаміщений гетероцикл;

Z¹, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ кожний незалежно являє собою CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, C, O, N, NR^{5c}, S, S(=O),
 S(=O)₂ або S(=O)=NR^{5c} (за умови, що атом, який складає кільце В, являє собою CR^{5a}, C або N);

Z¹ і Z³, Z¹ і Z⁴, Z¹ і Z⁵, Z² і Z⁴, Z² і Z⁵, Z³ і Z⁵, R⁴ і Z², R⁴ і Z³, R⁴ і Z⁴ або R⁴ і Z⁵ можуть бути взяті
 разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C2-C4 поперечного зв'язку;

R^{5a} і R^{5b} кожний незалежно являє собою водень, галоген, гідрокси, заміщений або
 незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілокси, заміщений або незаміщений
 алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений аміно, заміщений або незаміщений карбамоїл,
 заміщений або незаміщений уреїдо, заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикліл,
 заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений
 ароматичний гетероцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл,
 заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілокси, заміщений або незаміщений
 неароматичний карбоциклілокси, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілокси
 або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілокси;

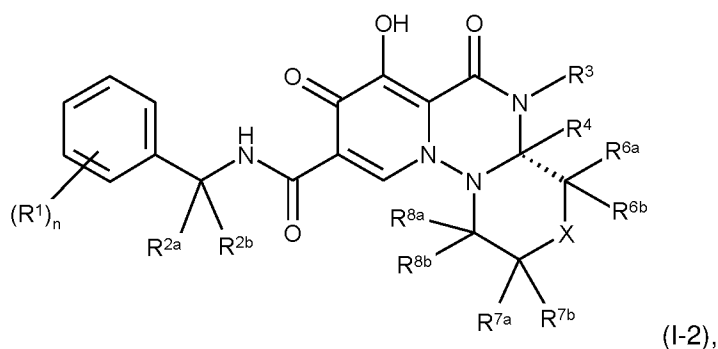
R^{5a} і R^{5b} на одному і тому ж атомі вуглецю можуть бути взяті разом з утворенням оксо, тіоксо
 або заміщеним або незаміщеним спірокільця;

R^{5c} являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений
 алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений
 карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або
 незаміщений неароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний
 гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілкарбоніл,
 заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або
 незаміщений неароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений
 ароматичний гетероциклілоксикарбоніл, або заміщений або незаміщений неароматичний
 гетероциклілоксикарбоніл; і

R³ і R⁴ або R³ і замісник на Z¹ можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням
 заміщеного або незаміщеного гетероциклу.

[4'] Сполука за будь-яким з пунктів [1']-[3'] або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука
 представлена наступною формулою (I-2):

[Хімічна формула 9]



де

R^3 являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл;

R^4 являє собою водень або заміщений або незаміщений алкіл;

5 X являє собою $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} , O , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$ або $S(=O)=NR^{11}$;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} і R^{9b} кожний незалежно являє собою водень, галоген, гідрокси, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілокси, або заміщений або незаміщений аміно;

10 R^{6b} і R^{9b} , R^{9b} і R^{7b} або R^{7b} і R^{8b} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного карбоциклу, або заміщеним або незаміщеним гетероциклу;

R^4 і R^{7b} або R^{6b} і R^{8b} можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C_2 - C_4 поперечного зв'язку;

R^{6b} і R^{10} або R^{10} і R^{7b} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного гетероциклу;

15 R^3 і R^4 або R^3 і R^{6b} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням заміщеного або незаміщеного гетероциклу;

R^{10} являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілоксикарбоніл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілоксикарбоніл;

20 R^{11} являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілкарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоциклілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероциклілоксикарбоніл або заміщений або незаміщений неароматичний гетероциклілоксикарбоніл; і

35 R^1 , R^{2a} , R^{2b} і n мають значення, визначене в пункті [1].

[5] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[4] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою алкіл або галогеналкіл.

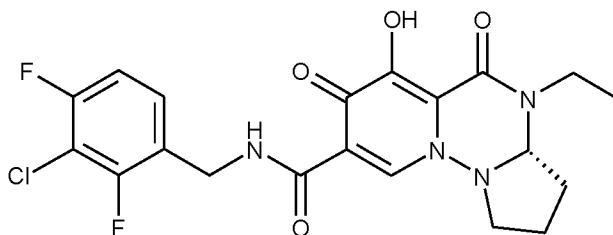
[6] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[5] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою водень.

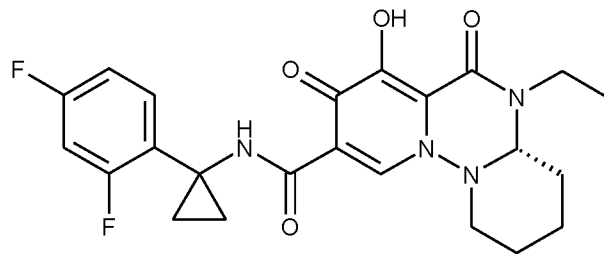
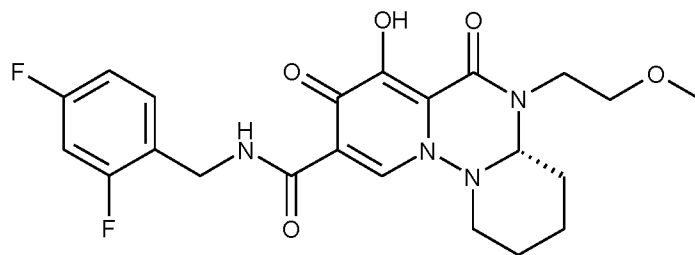
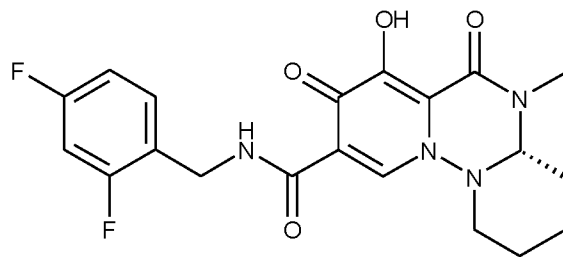
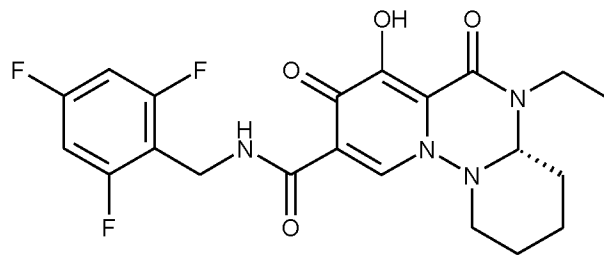
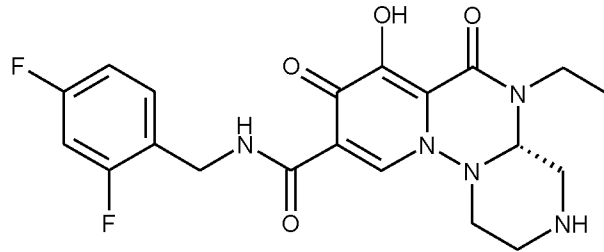
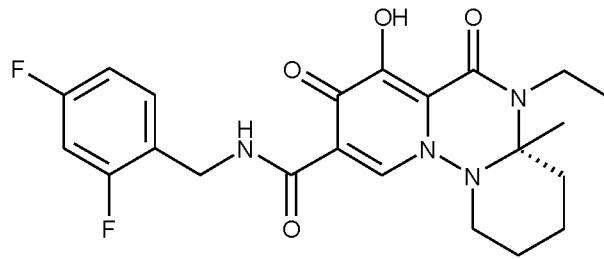
40 [7] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[6] або її фармацевтично прийнятна сіль, де n являє собою ціле число 2 або 3, і кожний R^1 незалежно являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл.

[8] Сполука за будь-яким з пунктів [1]-[7] або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{2a} являє собою водень і R^{2b} являє собою водень або алкіл, або R^{2a} і R^{2b} взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням C_3 - C_4 карбоциклу.

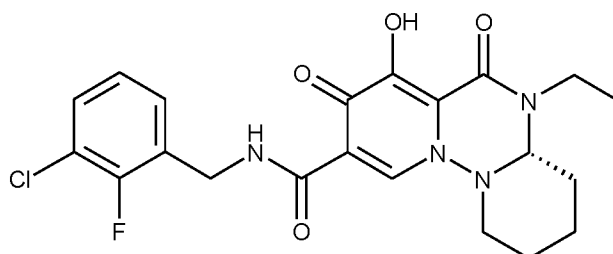
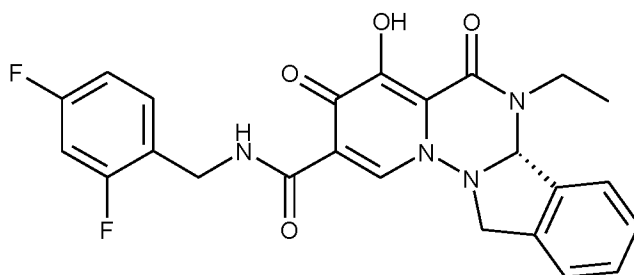
45 [9] Сполука за п. [1] або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполуку вибрано з групи, яка складається з наступних сполук:

[Хімічна формула 10]

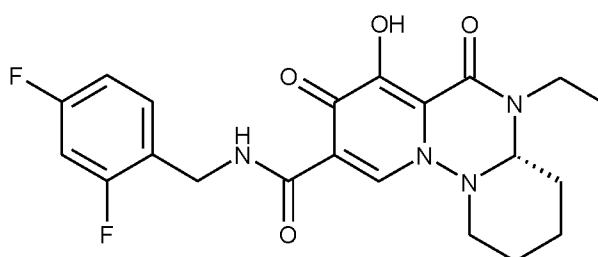




5



або



5 [10'] Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пунктів [1']-[9'] або її фармацевтично прийнятну сіль.

[11'] Фармацевтична композиція за пунктом [10'], де фармацевтична композиція являє собою засіб проти ВІЛ.

10 [12'] Фармацевтична композиція за пунктом [10'], де фармацевтична композиція являє собою інгібітор інтегрази ВІЛ.

Даний винахід також стосується способу профілактики або лікування ВІЛ, що включає введення ефективної кількості вищезгаданої сполуки людині.

Даний винахід також забезпечує вказану вище сполуку для застосування як лікарський засіб проти ВІЛ.

15 **ЕФЕКТ ВИНАХОДУ**

Сполука за даним винаходом має інгібуючу інтегразу активність і/або інгібуючу клітинний ріст активність проти вірусу, зокрема, ВІЛ або його резистентного вірусу. Відповідно, сполука за даним винаходом корисна для профілактики або лікування різних захворювань, вірусних інфекцій (наприклад, СНІДу) і т. п. з участю інтегрази. Більш переважно, сполука за даним винаходом корисна як інгібітор інтегрази тривалої дії. Крім того, сполука за даним винаходом також має чудовий профіль резистентності, таким чином, сполука не може легко викликати новий ВІЛ-резистентний вірус і т. п. Ще більш переважно, сполука за даним винаходом також надає профілактичний або терапевтичний ефект на вірус, резистентний до лікарських засобів проти ВІЛ. Ще більш переважно, сполука за даним винаходом має невеликий кліренс, тривалий період напівжиття *in vivo* і відмінну розчинність, метаболічну стабільність або біодоступність і т. д., і також корисна як лікарський засіб, який викликає меншу стурбованість через цитотоксичність або побічні ефекти (наприклад, мутагенність, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі і аритмію).

СПОСІБ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

30 Значення кожного терміну, що використовується в даному описі, пояснене нижче. Кожний термін використовується в єдиному значенні і в тому ж значенні, коли він використовується окремо або коли використовується в поєднанні з іншими термінами, якщо не вказане інше.

Термін "що складається з" означає той, що містить тільки компоненти.

35 Термін "що включає" означає той, що не обмежується компонентами і не виключає неописаних чинників.

Термін "галоген" включає атом фтору, атом хлору, атом брому і атом йоду. Зокрема,

переважні атом фтору і атом хлору.

Термін "алкіл" включає C₁-C₁₅, переважно C₁-C₁₀, більш переважно C₁-C₆, ще більш переважно C₁-C₄ лінійну або розгалужену вуглеводневу групу. Його приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, ізогексил, н-гептил, ізогептил, н-октил, ізооктил, н-ноніл і н-децил.

Приклади переважних варіантів здійснення "алкілу" включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил і н-пентил. Приклади більш переважні варіанти здійснення включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і трет-бутил.

Термін "алкеніл" включає C₂-C₁₅, переважно C₂-C₁₀, більш переважно C₂-C₆, ще більш переважно C₂-C₄ лінійну або розгалужену вуглеводневу групу, що має один або декілька подвійних зв'язків в будь-якому положенні(положеннях). Його приклади включають вініл, аліл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, преніл, бутадієніл, пентеніл, ізопентеніл, пентадієніл, гексеніл, ізогексеніл, гексадієніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл, ундеценіл, додеценіл, тридеценіл, тетрадеценіл і пентадеценіл.

Приклади переважних варіантів здійснення "алкенілу" включають вініл, аліл, пропеніл, ізопропеніл і бутеніл.

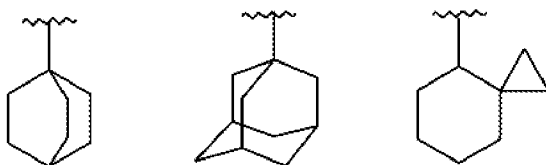
Термін "ароматичний карбоцикліл" означає циклічну ароматичну вуглеводневу групу, яка є моноциклічною або поліциклічною, що має два або більше кілець. Його приклади включають феніл, нафтил, антрил і фенантрил.

Приклади переважних варіантів здійснення "ароматичного карбоциклілу" включають феніл.

Термін "неароматичний карбоцикліл" означає циклічну насичену вуглеводневу групу або циклічну ненасичену неароматичну вуглеводневу групу, яка є моноциклічною або поліциклічною, що має два або більше кілець. "Неароматичний карбоцикліл", який є поліциклічним, що має два або більше кілець, включає конденсовану кільцеву групу, де неароматичний карбоцикліл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, конденсований з кільцем вказаного вище "ароматичного карбоциклілу".

Крім того, "неароматичний карбоцикліл" також включає групу, що має поперечний зв'язок, або групу, яка утворює спірокільце, як показано нижче:

[Хімічна формула 11]



Неароматичний карбоцикліл, який є моноциклічним, переважно являє собою C₃-C₁₆, більш переважно C₃-C₁₂, ще більш переважно C₄-C₈ карбоцикліл. Його приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклогексадієніл.

Неароматичний карбоцикліл, який є поліциклічним, що має два або більше кілець, переважно являє собою C₈-C₂₀ і більш переважно C₈-C₁₆ карбоцикліл. Його приклади включають інданіл, інденіл, аценафтил, тетрагідронафтил і флуореніл.

Термін "ароматичний гетероцикліл" означає ароматичний цикл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, що містить один або декілька однакових або різних гетероатомів, незалежно вибраних з O, S і N.

Ароматичний гетероцикліл, який є поліциклічним, що має два або більше кілець, включає конденсовану кільцеву групу, де ароматичний гетероцикліл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, конденсований з кільцем вказаного вище "ароматичного карбоциклілу". Зв'язок може бути присутнім на будь-якому з кілець.

Ароматичний гетероцикліл, який є моноциклічним, переважно являє собою 5-8-членний, більш переважно 5-6-членний ароматичний гетероцикліл. Приклади 5-членного ароматичного гетероциклілу включають піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл і тіадіазоліл. Приклади 6-членного ароматичного гетероциклілу включають піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл.

Ароматичний гетероцикліл, який є біциклічним, переважно являє собою 8-10-членний, більш переважно 9- або 10-членний ароматичний гетероцикліл. Його приклади включають індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл,

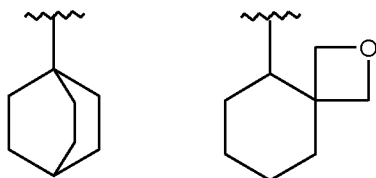
нафтиридиніл, хіноксалініл, пуриніл, птеридиніл, бензімідазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, імідазопіридил, триазолопіридил, імідазотіазоліл, піразинопіридазиніл, оксазолопіридил і тіазолопіридил.

5 Ароматичний гетероцикліл, який є поліциклічним з трьома або більше кільцями, переважно являє собою 13-15-членний ароматичний гетероцикліл. Його приклади включають карбазоліл, акридиніл, ксантеніл, фенотіазиніл, феноксатіїніл, феноксазиніл і дибензофурил.

Термін "неароматичний гетероцикліл" означає неароматичний цикліл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, що містить один або декілька однакових або різних гетероатомів, незалежно вибраних з O, S і N, в кільці. Неароматичний гетероцикліл, який є поліциклічним, що має два або більше кілець, включає конденсовану кільцеву групу, де неароматичний гетероцикліл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, конденсований з кільцем "ароматичного карбоциклілу", "неароматичним карбоциклілу" і/або "ароматичним гетероциклілу", описаним вище, і додатково включає конденсовану кільцеву групу, де неароматичний карбоцикліл, який є моноциклічним або поліциклічним, що має два або більше кілець, конденсований з кільцем вказаного вище "ароматичного гетероциклілу". Зв'язок може бути присутнім на будь-якому з кілець.

"Неароматичний гетероцикліл" також включає групу, що має поперечний зв'язок, або групу, яка утворює спірокільце, як показано нижче:

20 [Хімічна формула 12]



25 Неароматичний гетероцикліл, який є моноциклічним, переважно являє собою 3-8-членний, більш переважно 5- або 6-членний неароматичний гетероцикліл.

Приклади 3-членного неароматичного гетероциклілу включають тіїраніл, оксираніл і азиридиніл. Приклади 4-членного неароматичного гетероциклілу включають оксетаніл і азетидиніл. Приклади 5-членного неароматичного гетероциклілу включають оксатіоланіл, тіазолідиніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, тетрагідрофурил, дигідротіазоліл, тетрагідроізотіазоліл, діоксоланіл, діоксоліл і тіоланіл. Приклади 6-членного неароматичного гетероциклілу включають діоксаніл, тіаніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, дигідропіридил, тетрагідропіридил, тетрагідропіраніл, дигідрооксазиніл, тетрагідропіридазиніл, гексагідропіримідиніл, діоксазиніл, тіїніл і тіазиніл. Приклади 7-членного неароматичного гетероциклілу включають гексагідроазепініл, тетрагідродіазепініл і оксепаніл.

Неароматичний гетероцикліл, який є поліциклічним, що має два або більше кілець, переважно являє собою 8-20-членний, більш переважно 8-10-членний неароматичний гетероцикліл. Його приклади включають індолініл, ізоіндолініл, хроманіл і ізохроманіл.

40 Терміни "ароматичний карбоцикл", "неароматичний карбоцикл", "ароматичний гетероцикл" і "неароматичний гетероцикл" означають кільця, похідні від "ароматичного карбоциклілу", "неароматичного карбоциклілу", "ароматичного гетероциклілу" і "неароматичного гетероциклілу", описані вище, відповідно.

Термін "карбоцикл" означає "ароматичний карбоцикл" або "неароматичний карбоцикл", описаний вище.

45 Термін "гетероцикл" означає "ароматичний гетероцикл" або "неароматичний гетероцикл", описаний вище.

Термін "спірокільце" означає "неароматичний карбоцикл" або "неароматичний гетероцикл", описаний вище.

50 У даному описі фраза "необов'язково заміщений групою замісників α " означає "необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з групи замісників α ". Те ж саме стосується фраз "необов'язково заміщений групою замісників β ", "необов'язково заміщений групою замісників γ " і "необов'язково заміщений групою замісників γ' ".

55 Приклади замісника "заміщеного алкілу", "заміщеного алкілокси", "заміщеного алкілкарбонілу", "заміщеного алкілоксикарбонілу", "заміщеного C₁-C₄ поперечному зв'язку" і "заміщеного C₂-C₄ поперечному зв'язку" включають групу замісників A, вказану нижче. Атом

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 кожний незалежно являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, CR^{5a} , O, N, NR^{5c} або S, де кількість гетероатомів, що складають кільцеву структуру кільця А, в Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 дорівнює 0 або 1.

Один переважний варіант здійснення Z^1 являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, O, S або NR^{5c} , більш переважно $CR^{5a}R^{5b}$.

Один переважний варіант здійснення Z^2 являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, O, S або NR^{5c} , більш переважно $CR^{5a}R^{5b}$, O або NR^{5c} , особливо переважно $CR^{5a}R^{5b}$ або O.

Один переважний варіант здійснення Z^3 являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, O, S або NR^{5c} , більш переважно $CR^{5a}R^{5b}$ або O, особливо переважно $CR^{5a}R^{5b}$.

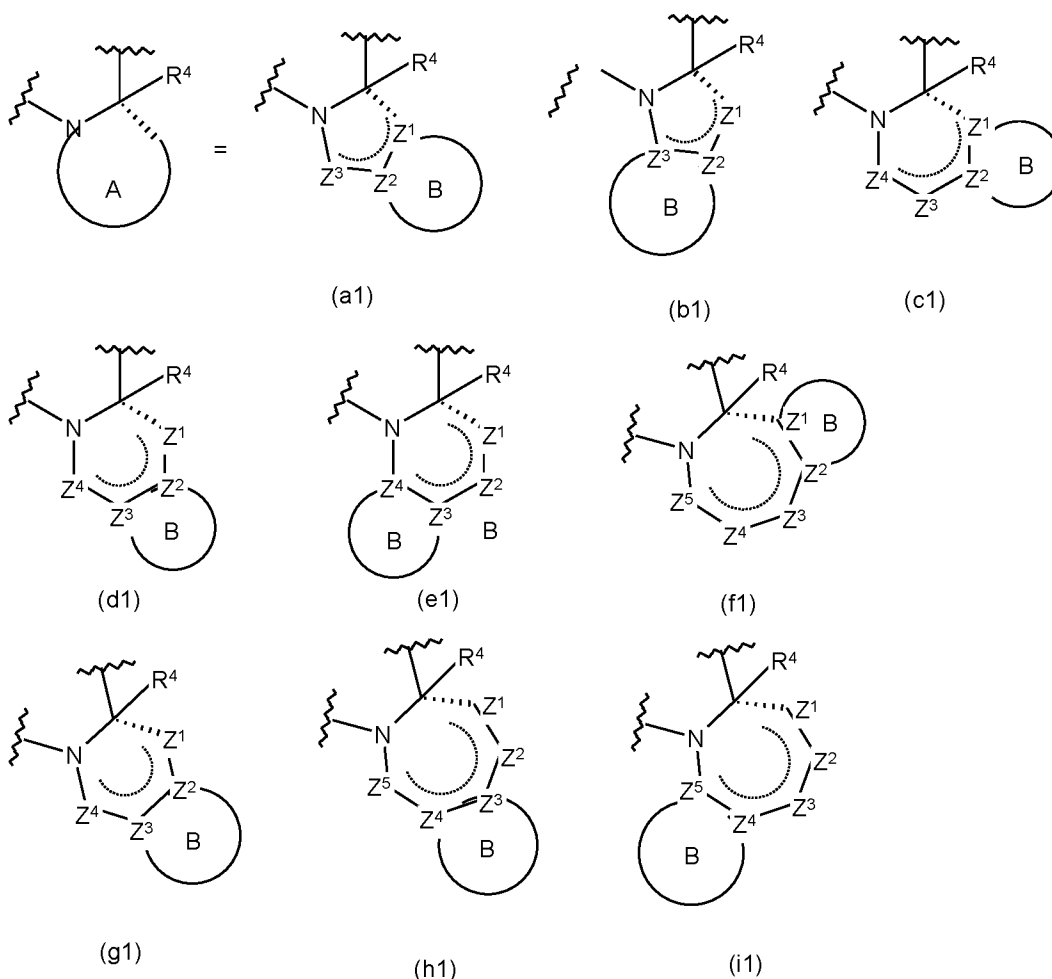
Один переважний варіант здійснення Z^4 являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, O, S або NR^{5c} , більш переважно $CR^{5a}R^{5b}$.

Один переважний варіант здійснення Z^5 являє собою $CR^{5a}R^{5b}$, O, S або NR^{5c} , більш переважно $CR^{5a}R^{5b}$.

Альтернативно, Z^1 і Z^3 , Z^1 і Z^4 , Z^1 і Z^5 , Z^2 і Z^4 , Z^2 і Z^5 , Z^3 і Z^5 , R^4 і Z^2 , R^4 і Z^3 , R^4 і Z^4 або R^4 і Z^5 можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного C1-C4 поперечного зв'язку. Переважно, Z^1 і Z^3 , Z^1 і Z^4 , Z^1 і Z^5 , Z^2 і Z^4 , Z^2 і Z^5 або Z^3 і Z^5 можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного (C1-C4) поперечного зв'язку.

Кільце А може додатково містити кільце В, як показано нижче. У цьому випадку, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 і Z^5 , що складають кільце В, кожний незалежно являє собою CR^{5a} , C або N.

[Хімічна формула 14]



25

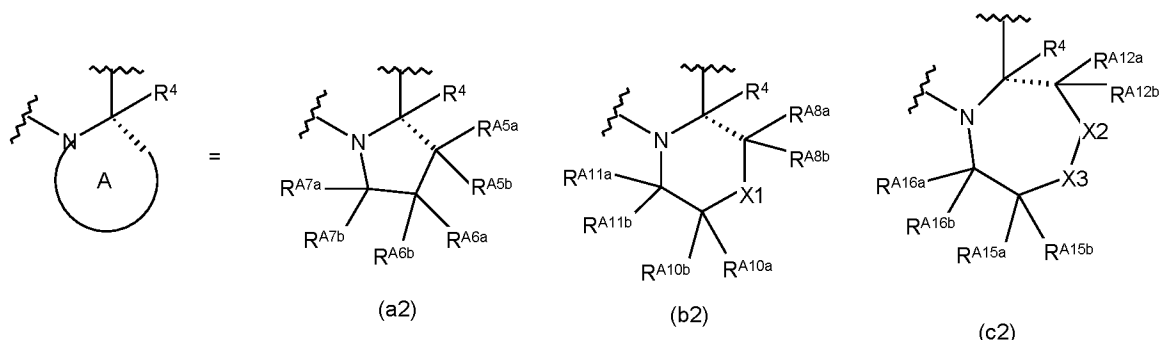
Ще один переважний варіант здійснення кільця А являє собою наступне кільце (a1), (b1), (c1) або (e1), особливо переважно кільце (a1) або (b1).

Кільце В являє собою переважно заміщений або незаміщений 3-7-членний карбоцикл (де приклади замісника включають алкіл, галоген, гідрокси і галогеналкіл), або заміщений або незаміщений 4-7-членний гетероцикл (де приклади замісника включають алкіл, галоген, гідрокси і галогеналкіл), більш переважно бензолне кільце, 5-6-членний незаміщений карбоцикл або 5-

30

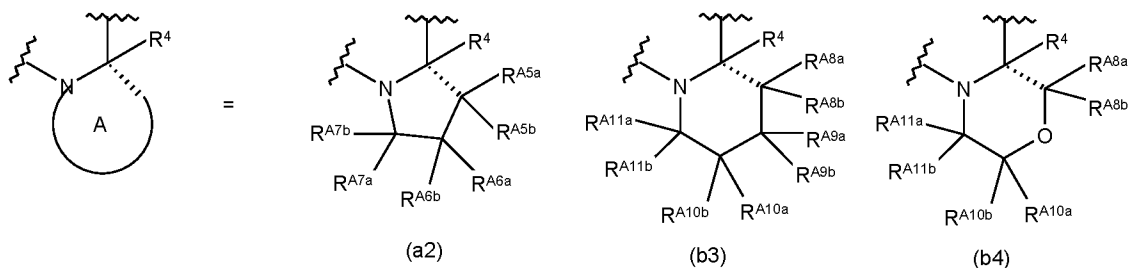
6-членний незаміщений гетероцикл.

Приклади іншого переважного варіанту здійснення кільця А включають наступне кільце:
[Хімічна формула 15]



5

Ще один переважний варіант здійснення кільця А являє собою наступне кільце:
[Хімічна формула 16]



10

Більш переважний варіант здійснення кільця А являє собою вищезгадане кільце (a2) або (b3).

Приклади X1 включають $CR^{A9a}R^{A9b}$, O або NR^{A9c} .

15

Один переважний варіант здійснення X1 являє собою $CR^{A9a}R^{A9b}$ або O.

Приклади X2 включають $CR^{A13a}R^{A13b}$, O або NR^{A13c} .

Один переважний варіант здійснення X2 являє собою $CR^{A13a}R^{A13b}$ або O.

Приклади X3 включають $CR^{A14a}R^{A14b}$, O або NR^{A14c} .

20

Один переважний варіант здійснення X3 являє собою $CR^{A14a}R^{A14b}$ або O.

Однак, коли один з X2 або X3 являє собою NR^{A13c} , NR^{A14c} або O, інший з X2 або X3 являє собою $CR^{A13a}R^{A13b}$ або $CR^{A14a}R^{A14b}$.

Приклади R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} і R^{A7b} включають, кожний незалежно, водень, алкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл.

Один переважний варіант здійснення R^{A5a} являє собою водень або алкіл, переважно водень.

25

Один переважний варіант здійснення R^{A5b} являє собою водень або алкіл, переважно водень.

Один переважний варіант здійснення R^{A6a} являє собою водень, алкіл або алкілоксіалкіл, переважно водень.

Один переважний варіант здійснення R^{A6b} являє собою водень.

Один переважний варіант здійснення R^{A7a} являє собою водень, алкіл або алкілоксіалкіл, переважно алкілоксіалкіл.

30

Один переважний варіант здійснення R^{A7b} являє собою водень.

R^{A5a} і R^{A6a} або R^{A6a} і R^{A7a} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням ароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного галогеном, 3-6-членного неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеним галогеном, або 4-6-членного неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеним галогеном (за умови, що при утворенні ароматичного карбоциклу, R^{A5b} і R^{A6b} або R^{A6b} і R^{A7b} взяті разом з утворенням зв'язку).

35

R^{A5b} і R^{A6b} можуть бути взяті разом з утворенням зв'язку.

R^{A6a} і R^{A6b} можуть бути взяті разом з суміжним атомом з утворенням 3-6-членного неароматичного карбоциклу або 4-6-членного неароматичного гетероциклу.

40

Приклади R^{A8a} , R^{A8b} , R^{A9a} , R^{A9b} , R^{A10a} , R^{A10b} , R^{A11a} і R^{A11b} включають, кожний незалежно, водень, алкіл, галогеналкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл.

Один переважний варіант здійснення R^{A8a} являє собою водень або алкіл, переважно водень.

- Один переважний варіант здійснення R^{A8b} являє собою водень або алкіл, переважно водень.
 Один переважний варіант здійснення R^{A9a} являє собою водень, алкіл або алкілоксіалкіл.
 Один переважний варіант здійснення R^{A9b} являє собою водень або алкіл, переважно водень.
 Один переважний варіант здійснення R^{A10a} являє собою водень, алкіл або алкілокси,
 5 переважно водень.
 Один переважний варіант здійснення R^{A10b} являє собою водень.
 Один переважний варіант здійснення R^{A11a} являє собою водень або алкіл, переважно водень.
 Один переважний варіант здійснення R^{A11b} являє собою водень.
 10 R^{A8a} і R^{A10a} або R^{A8a} і R^{A11a} можуть бути взяті разом з утворенням С1-С3 поперечного зв'язку.
 R^{A10a} і R^{A11a} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням 5-членного неароматичного карбоциклу.
 R^{A9a} і R^{A9b} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням 4-членного неароматичного карбоциклу або 5-членного неароматичного гетероциклу.
 15 R^{A8a} і R^{A9a} можуть бути взяті разом з утворенням зв'язку.
 R^{A9c} являє собою водень, алкіл, алкілоксіалкіл, алкілоксикарбоніл, алкілкарбамоїл, ароматичний карбоцикліл, ароматичний гетероцикліл, ароматичний карбоциклілалкіл або ароматичний гетероциклілалкіл.
 R^{A12a} , R^{A12b} , R^{A13a} , R^{A13b} , R^{A14a} , R^{A14b} , R^{A15a} , R^{A15b} , R^{A16a} і R^{A16b} кожний незалежно являє собою
 20 водень, алкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл.
 R^{A13c} або R^{A14c} кожний незалежно являє собою алкіл, алкілоксіалкіл, алкілоксикарбоніл, алкілкарбамоїл, ароматичний карбоцикліл, ароматичний гетероцикліл, ароматичний карбоциклілалкіл або ароматичний гетероциклілалкіл.
 Приклади R^1 включають, кожний незалежно, галоген, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, ціано
 25 або галогеналкілокси.
 Один переважний варіант здійснення R^1 являє собою галоген, алкіл або галогеналкіл.
 R^1 переважно являє собою галоген.
 Приклади R^{2a} і R^{2b} включають, кожний незалежно, водень, алкіл і галогеналкіл.
 Один переважний варіант здійснення R^{2a} і R^{2b} являє собою водень.
 30 У іншому переважному варіанті здійснення R^{2a} і R^{2b} взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням карбоциклу.
 R^{2a} переважно являє собою водень.
 R^{2b} переважно являє собою водень або метил, більш переважно водень.
 R^{2a} і R^{2b} переважно взяті разом з суміжним атомом вуглецю з утворенням С3-С4
 35 неароматичного карбоциклу.
 R^3 являє собою заміщений або незаміщений алкіл (де приклади замісника включають галоген, алкілокси, галогеналкілокси, неароматичний цикліл або неароматичний гетероцикліл), заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл (де приклади замісника включають галоген), або заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл (де приклади замісника
 40 включають галоген).
 Один переважний варіант здійснення R^3 являє собою алкіл або галогеналкіл.
 R^3 переважно являє собою алкіл.
 Приклади R^4 включають водень і алкіл.
 Один переважний варіант здійснення R^4 являє собою водень або метил, більш переважно
 45 водень.
 Приклади R^{5a} і R^{5b} включають, кожний незалежно, водень, галоген, заміщений або незаміщений алкіл (де приклади замісника включають галоген і алкілокси) і заміщений або незаміщений алкілокси (де приклади замісника включають галоген). R^{5a} і R^{5b} на одному і тому ж атомі вуглецю можуть бути взяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного
 50 неароматичного карбоциклу (де приклади замісника включають галоген) або заміщеним або незаміщеним неароматичним гетероциклу (де приклади замісника включають галоген).
 Один переважний варіант здійснення R^{5a} і R^{5b} являє собою, кожний незалежно, водень, алкіл або алкілоксіалкіл.
 Приклади R^{5c} включають, кожний незалежно, водень, заміщений або незаміщений алкіл (де
 55 приклади замісника включають алкілокси, ароматичний карбоцикліл і ароматичний гетероцикліл), заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщений або незаміщений алкілоксикарбоніл, заміщений або незаміщений карбамоїл (де приклади замісника включають алкіл), заміщений або незаміщений ароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений неароматичний карбоцикліл, заміщений або незаміщений ароматичний гетероцикліл, або
 60 заміщений або незаміщений неароматичний гетероцикліл.

Один переважний варіант здійснення R^{5c} являє собою, кожний незалежно, водень або заміщений або незаміщений алкіл (де приклади замісника включають алкілокси).

Приклади n включають ціле число від 1 до 3.

Один переважний варіант здійснення n являє собою ціле число від 2 до 3.

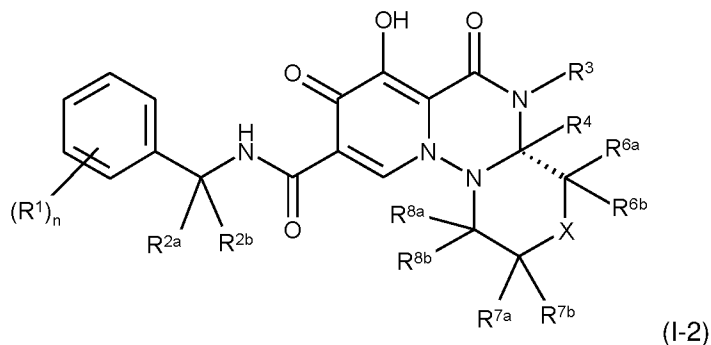
5 Ще один переважний варіант здійснення n являє собою ціле число від 1 до 2.

Приклади кільця C включають бензольне кільце, піридинове кільце або 5-членний ароматичний гетероцикл.

Один переважний варіант здійснення кільця C являє собою бензольне кільце або піридинове кільце, переважно бензольне кільце.

10 Сполука, представлена Формулою (I'), переважно являє собою сполуку, представлену наступною формулою (I-2):

[Хімічна формула 17]



15

Переважні варіанти здійснення кожного символу в сполуці, представленій Формулою (I-2), описані нижче. Приклади сполуки, представлені Формулою (I-2), включають варіанти здійснення всіх комбінацій конкретних прикладів, наведених нижче.

20 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 і n мають значення, визначене в переважних варіантах здійснення сполуки, представлені Формулою (I').

Один переважний варіант здійснення X являє собою $CR^{9a}R^{9b}$, NR^{10} або O , більш переважно $CR^{9a}R^{9b}$ або NR^{10} , особливо переважно $CR^{9a}R^{9b}$.

Один переважний варіант здійснення R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} і R^{9b} являє собою, кожний незалежно, водень або заміщений або незаміщений алкіл.

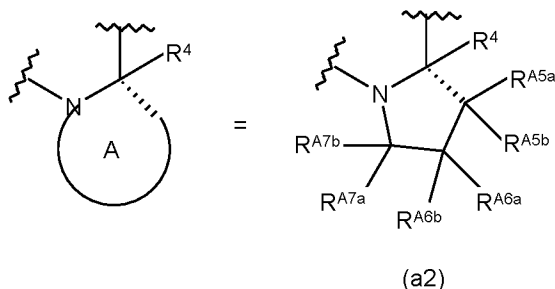
25 R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} і R^{9b} переважно являють собою, кожний незалежно, водень або заміщений або незаміщений алкіл (де приклад замісника включають галоген), особливо переважно водень або метил.

Один переважний варіант здійснення R^{10} являє собою заміщений або незаміщений алкіл.

30 Один переважний варіант здійснення сполуки, представлені Формулою (I), описаний нижче.

Кільце A являє собою наступне кільце:

[Хімічна формула 18]



35

де R^{A5a} , R^{A5b} , R^{A6a} , R^{A6b} , R^{A7a} і R^{A7b} кожний незалежно являє собою водень, алкіл, алкілокси або алкілоксіалкіл;

40 R^{A5a} і R^{A6a} або R^{A6a} і R^{A7a} можуть бути взяті разом з суміжними атомами з утворенням ароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеного галогеном, 3-6-членного неароматичного карбоциклу, необов'язково заміщеним галогеном, або 4-6-членного неароматичного

гетероциклу, необов'язково заміщеним галогеном (за умови, що при утворенні ароматичного карбоциклу R^{A5b} і R^{A6b} або R^{A6b} і R^{A7b} взяті разом з утворенням зв'язку);

- 5 кільце С являє собою бензольне кільце;
кожний R^1 незалежно являє собою галоген;
 R^{2a} і R^{2b} кожний незалежно являє собою водень;
 R^3 являє собою алкіл;
 R^4 являє собою водень або алкіл; і
п являє собою ціле число від 1 до 3.

10 Особливістю сполуки за даним винаходом є те, що кільце А в Формулі (I), (I') або (I-2) прикріплене до певної конформації для досягнення чудового профілю резистентності, кінетики *in vivo* і безпеки. Іншою особливістю сполуки за даним винаходом є те, що оптично активне трициклічне або більше за поліциклічне похідне карбамоїлпіридоотриазину отримане в Формулі (I), (I') або (I-2) для досягнення чудового профілю резистентності, кінетики *in vivo* і безпеки.

15 Сполука за даним винаходом не обмежена конкретним ізомером і включає всі можливі ізомери (наприклад, кето-енольні ізомери, імін-енамінові ізомери, діастереомери, оптичні ізомери і поворотні ізомери), рацемати або їх суміші, якщо не вказане інше.

20 Приклади фармацевтично прийнятної солі сполуки за даним винаходом включають солі сполуки за даним винаходом з лужними металами (наприклад, літєм, натрієм або калієм), лужно-земельними металами (наприклад, кальцієм або барієм, магнієм), перехідними металами (наприклад, цинком і залізом), аміаком, органічними основами (наприклад, такими як триметиламін, триетиламін, дициклогексиламін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, меглумін, етилендіамін, піридин, піколін або хінолін) або амінокислотами, і солі сполуки за даним винаходом з неорганічними кислотами (наприклад, хлористоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, вугільною кислотою, бромистоводневою кислотою, фосфорною кислотою або йодистоводневою кислотою) або органічними кислотами (наприклад, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, пропіоною кислотою, трифтороцтовою кислотою, лимонною кислотою, молочною кислотою, винною кислотою, щавлевою кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, мигдалевою кислотою, глутаровою кислотою, яблучною кислотою, бензойною кислотою, фталевою кислотою, аскорбіною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, метансульфоною кислотою або етансульфоною кислотою). Ці солі можуть бути отримані звичайним способом.

30 Сполука за даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль може утворювати сольват (наприклад, гідрат), співкристал і/або кристалічний поліморф. Даний винахід також включає такі різні сольвати, співкристали і кристалічні поліморфи. "Сольват" може бути сольватом, в якому будь-яка кількість молекул розчинника (наприклад, молекул води) координувана зі сполукою за даним винаходом. Сполука за даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль, залишена на повітрі, може приєднувати адсорбовану воду або може утворювати гідрат шляхом поглинання вологи. Сполука за даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль може утворювати кристалічний поліморф шляхом перекристалізації. "Співкристал" означає, що сполука за даним винаходом або її сіль і протимолекула співіснують в одній і тій же кристалічній решітці і можуть бути співкристалом, утвореним з будь-якою кількістю протимолекул.

45 Сполука за даним винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль може утворювати проліки. Даний винахід також включає такі різні проліки. Проліки являють собою похідне сполуки за даним винаходом, що має хімічно або метаболічно розкладану групу, і являє собою сполуку, яка стає фармацевтично активною сполукою за даним винаходом шляхом сольволізу або в фізіологічних умовах *in vivo*. Проліки включають, наприклад, сполуку, яка перетворюється на сполуку, представлену Формулою (I), (I') або (I-2), за допомогою ферментативного окиснення, відновлення, гідролізу або т. п. в фізіологічних умовах *in vivo*, і сполуку, яка перетворюється на сполуку, представлену Формулою (I), (I') або (I-2), за допомогою гідролізу кислотою шлункового соку або т. п. Способи вибору і отримання відповідних пролікарських похідних описані, наприклад, в "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985". Самі по собі проліки можуть мати деяку активність.

55 Коли сполука, представлена Формулою (I), (I') або (I-2), або її фармацевтично прийнятна сіль має гідроксильну групу, приклади проліків включають проліки, такі як ацилокси похідні і сульфонілокси похідні, отримані реакцією сполуки, що має гідроксильну групу, з прийнятним ацилгалогенідом, прийнятним ангідридом кислоти, прийнятним сульфонілхлоридом, прийнятним сульфонілангідридом і змішаним ангідридом, або з використанням конденсуючого агента. Його приклади включають CH_3COO- , C_2H_5COO- , трет-BuCOO-, $C_{15}H_{31}COO-$, PhCOO-, (m-NaOOCPh)COO-, $NaOOCCH_2CH_2COO-$, $CH_3CH(NH_2)COO-$, $CH_2N(CH_3)_2COO-$, CH_3SO_3- ,

60

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$, CF_3SO_3^- , $\text{CH}_2\text{FSO}_3^-$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$, $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3^-$, PhSO_3^- і $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$.

(Спосіб отримання сполуки за даним винаходом)

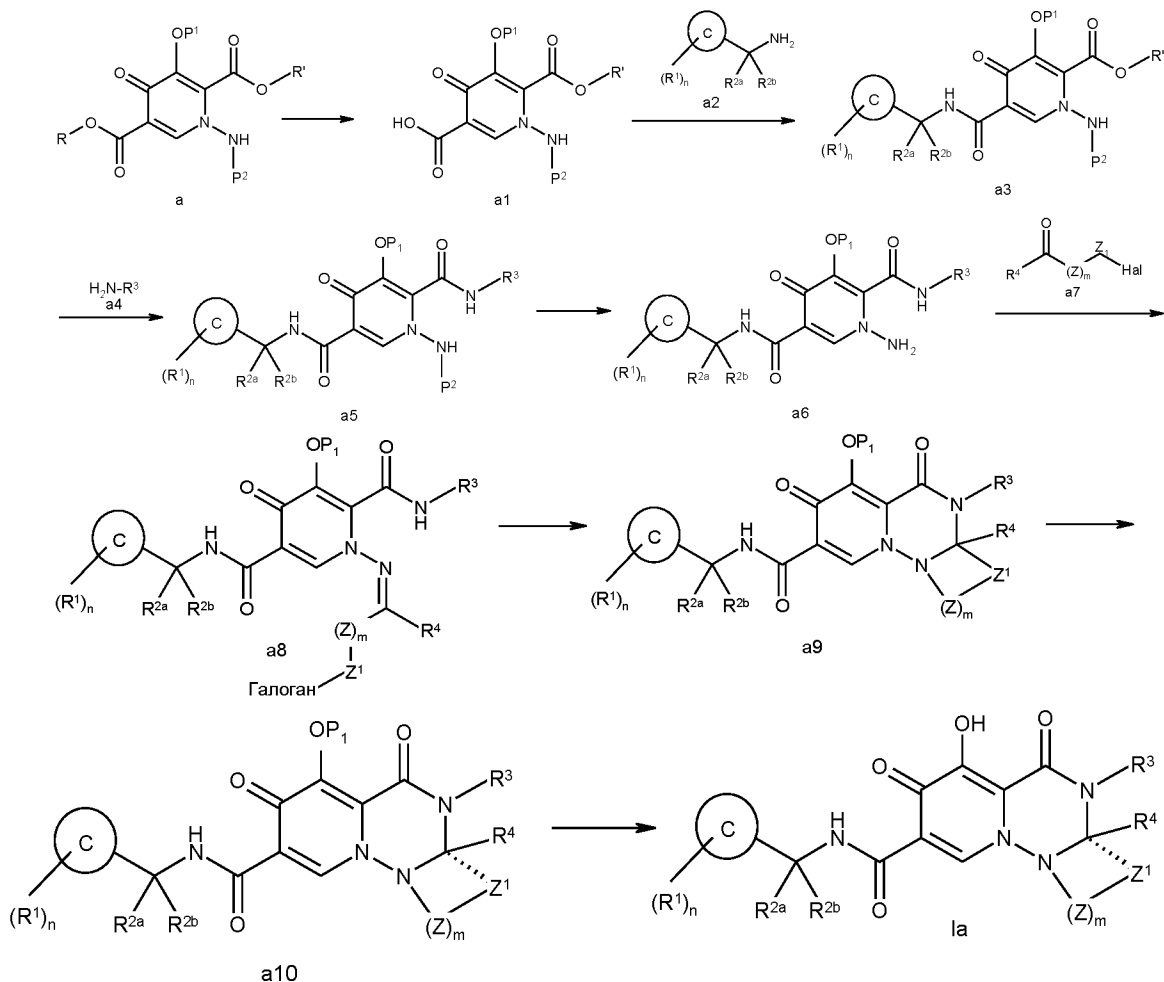
Сполуку за даним винаходом можна отримати, наприклад, загальними способами синтезу, показаними нижче. Способи екстракції, очищення і т. п. можна здійснити з використанням

звичайних методів для експериментів в органічній хімії.

Сполуку за даним винаходом можна синтезувати відповідно до способів, відомих в даній галузі.

(Спосіб 1)

[Хімічна формула 19]



15

де P^1 являє собою гідрокси-захисну групу; P^2 являє собою аміно-захисну групу; кожний з R і R' являє собою карбокси-захисну групу; Z являє собою Z^2 , Z^3 , Z^4 або Z^5 ; m являє собою ціле число від 1 до 4; Hal являє собою галоген; кожний з P^1 , P^2 , R і R' може являти собою групу, яку можна захистити і/або зняти захист методом, описаним, наприклад, в [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons Inc.)], і, наприклад, P^1 являє собою ароматичний карбоцикліалкіл або т. п., P^2 являє собою алкілоксикарбоніл або т. п., і кожний з R і R' являє собою алкіл або т. п.; і інші символи мають значення, визначене вище.

20

Стадія 1

Сполуку **a1** можна отримати, піддаючи сполуку **a**, яка може бути комерційно доступною або отримана відомим способом, загальній реакції видалення карбокси-захисних груп.

25

Стадія 2

Сполуку **a3** можна отримати шляхом додавання конденсуючого агента, такого як HATU, WSC·HCl або PyBOP, до сполуки **a1** в присутності розчинника, такого як DMF, DMA, NMP, THF, хлороформ або дихлорметан, додаючи до цієї сполуки **a2**, яка може бути комерційно доступною або отримана відомим способом, і третинний амін, такий як триетиламін, N-метилморфолін, піридин або DIEA, і взаємодії суміші при температурі $10\text{ }^\circ\text{C}$ - $60\text{ }^\circ\text{C}$, переважно $20\text{ }^\circ\text{C}$ - $40\text{ }^\circ\text{C}$, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

30

Стадія 3

Сполуку а5 можна отримати шляхом додавання сполуки а4 до сполуки а3 в присутності розчинника, такого як THF, метанол, етанол, хлороформ, дихлорметан або THF, і взаємодією суміші при температурі 60 °С-120 °С, переважно 80 °С-100 °С, протягом 0,5 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

Стадія 4

Сполуку а6 можна отримати, піддаючи сполуку а5 загальній реакції видалення амінозахисних груп.

Стадія 5

Сполуку а8 можна отримати шляхом додавання сполуки а7, яка може бути комерційно доступною або отримана відомим способом, і кислоти, такої як оцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота або метансульфонова кислота, до сполуки а6 в присутності розчинника, такого як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, метанол, етанол, толуол, DMF, DMA або THF, і взаємодії суміші при температурі 20 °С-130 °С, переважно 20 °С-100 °С, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

Стадія 6

Сполуку а9 можна отримати шляхом додавання основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, і солі, такий як йодид натрію або йодид калію, до сполуки а8 в присутності розчинника, такого як DMF, DMA, NMP або THF, і взаємодії суміші при температурі 0 °С-60 °С, переважно 0 °С-40 °С, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

Стадія 7

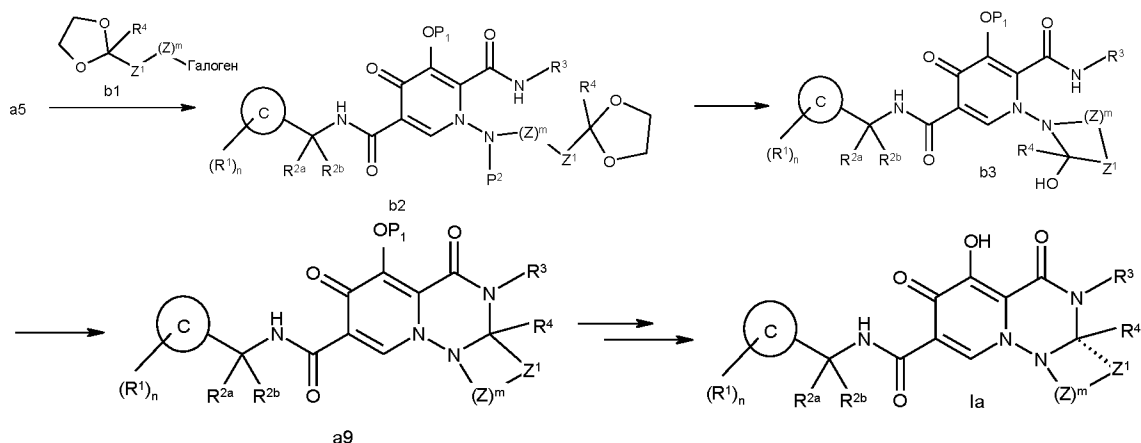
Сполуку а9 можна розділити за допомогою хіральної SFC з отриманням сполуки а10.

Стадія 8

Сполуку Іа можна отримати, піддаючи сполуку а10 загальній реакції видалення гідроксизахисних груп.

(Спосіб 2)

[Хімічна формула 20]



де кожний символ має значення, визначене вище.

Стадія 1

Сполуку b2 можна отримати шляхом додавання основи, такої як карбонат цезію, карбонат калію або триетиламін, і, коли Hal являє собою хлор, солі, такий як йодид натрію або йодид калію, до сполуки а5 в присутності розчинника, такого як DMF, DMA, NMP або THF, додавання до цієї сполуки b1, яка може бути комерційно доступною або отримана відомим способом, і взаємодії суміші при температурі 0 °С-60 °С, переважно 20 °С-40 °С, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

Стадія 2

Сполуку b3 можна отримати, піддаючи сполуку b2 загальній реакції видалення захисних груп ацеталів.

Стадія 3

Сполуку а9 можна отримати шляхом додавання кислоти, такої як оцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або трифтороцтова кислота, до сполуки b3 в присутності розчинника, такого як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ, ацетонітрил, метанол, етанол, толуол, DMF, DMA або THF, і взаємодії суміші при температурі 20 °С-130 °С, переважно 80 °С-120 °С, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

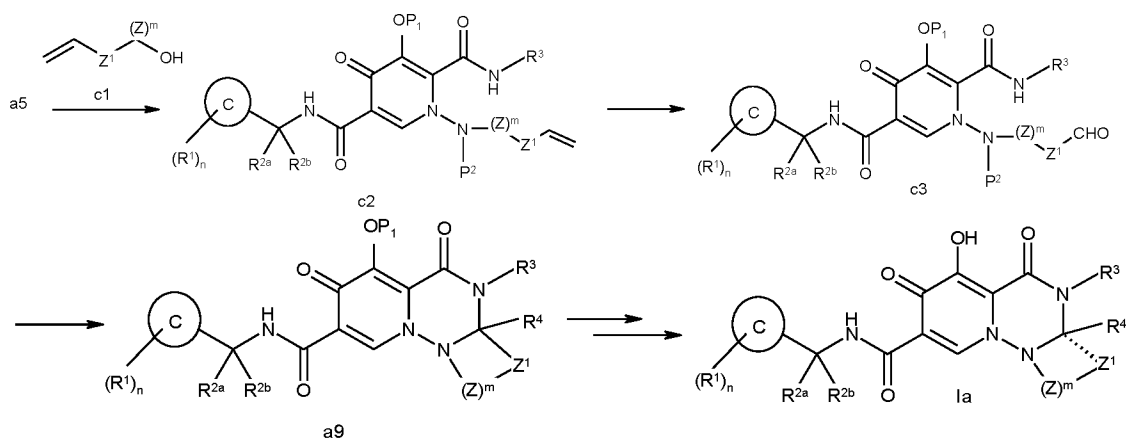
Стадія 4

Сполуку 1a можна синтезувати відповідно до стадій 7 і 8 способу 1, описаного вище.

(Спосіб 3)

[Хімічна формула 21]

5



де кожний символ має значення, визначене вище.

10

Стадія 1

Сполуку c2 можна отримати шляхом додавання сполуки c1, яка може бути комерційно доступною або отримана відомим способом, і реагенту для реакції Міцунобу, такого як DEAD/PPh₃, DIAD/PPh₃, DMEAD/PPh₃, ADDP/n-Bu₃P, до сполуки a5 в присутності розчинника, такого як THF або толуол, і взаємодії суміші при температурі 0 °C-100 °C, переважно 20 °C-80 °C, протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

15

Стадія 2

Сполуку c3 можна отримати, піддаючи сполуку c2 загальній реакції окиснювального розщеплення алкену. Приклади реакції включають реакцію озонолізу або використання K₂OsO₄/NaIO₄ або т. п.

20

Стадія 3

Сполуку a9 можна отримати шляхом взаємодії сполуки c3 в тих же умовах, як на стадії 3 способу 2.

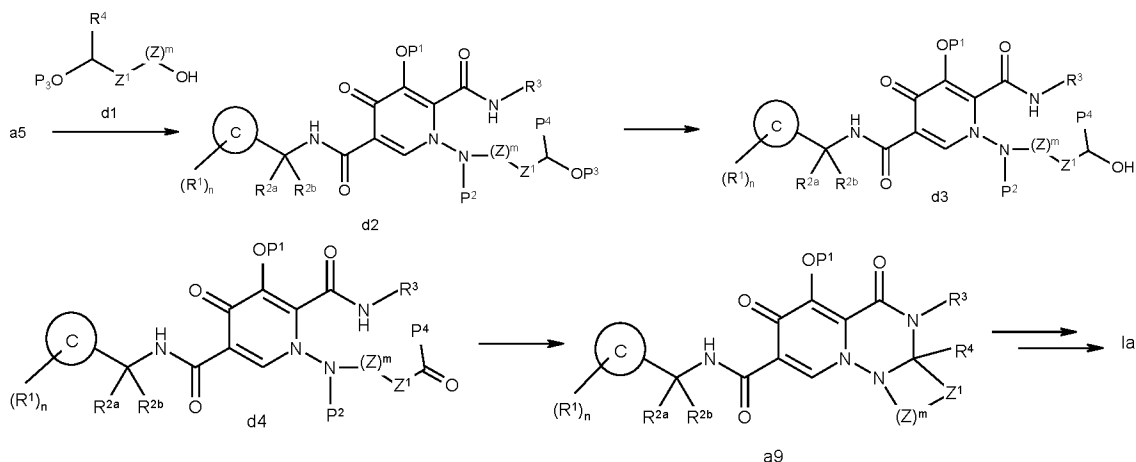
Стадія 4

Сполуку 1a можна синтезувати відповідно до стадій 7 і 8 способу 1.

25

(Спосіб 4)

[Хімічна формула 22]



30

де кожний символ має значення, визначене вище.

Стадія 1

Сполуку d2 можна отримати шляхом взаємодії сполуки a5 і сполуки d1 в тих же умовах, як на стадії 1 способу 3.

35

Стадія 2

Сполуку d3 можна отримати, піддаючи сполуку d2 загальній реакції видалення гідрокси-захисних груп.

Стадія 3

Сполуку d4 можна отримати, піддаючи сполуку d3 загальній реакції окиснення гідроксильних груп.

5

Стадія 4

Сполуку a9 можна отримати шляхом взаємодії сполуки d4 в тих же умовах, як на стадії 3 способу 2.

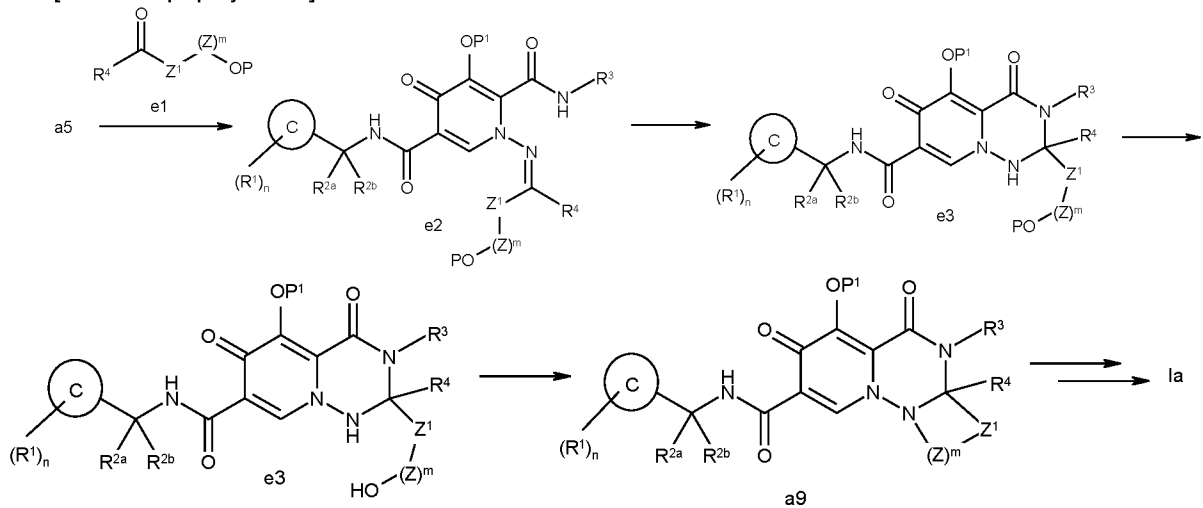
Стадія 5

10

Сполуку la можна синтезувати відповідно до стадій 7 і 8 способи 1.

(Спосіб 5)

[Хімічна формула 23]



15

де кожний символ має значення, визначене вище.

Стадія 1

Сполуку e2 можна отримати шляхом взаємодії сполуки a5 і сполуки e1 в тих же умовах, як на стадії 5 способу 1.

20

Стадія 2

Сполуку e3 можна отримати шляхом додавання основи, такої як карбонат цезію або карбонат калію, до сполуки e2 в присутності розчинника, такого як DMF, DMA, NMP або THF, і взаємодії суміші при температурі 0°C - 60°C , переважно 0°C - 40°C , протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

25

Стадія 3

Сполуку e4 можна отримати, піддаючи сполуку e3 загальній реакції видалення гідрокси-захисних груп.

Стадія 4

30

Сполуку a9 можна отримати шляхом додавання реагенту для реакції Міцунобу, такого як DEAD/ PPh_3 , DIAD/ PPh_3 , DMEAD/ PPh_3 або ADDP/ $n\text{-Bu}_3\text{P}$, до сполуки e4 в присутності розчинника, такого як THF або толуол, і взаємодії суміші при температурі 0°C - 100°C , переважно 20°C - 80°C , протягом 0,1 години - 24 годин, переважно від 1 години до 12 годин.

Стадія 5

Сполуку la можна синтезувати відповідно до стадій 7 і 8 способи 1.

35

Отриманим таким чином сполука за даним винаходом може бути додатково хімічно модифікована для синтезу іншої сполуки. Коли реакційноздатна функціональна група (наприклад, OH, COOH або NH_2) присутня в групі бічного ланцюга або т. п. під час реакції, цю функціональну групу можна захистити до реакції і зняти захист після реакції, якщо бажано.

40

Приклади захисних груп (амінозахисна група, гідроксизахисна група і т. д.) можуть включати захисні групи, описані, наприклад, в [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)], такі як етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ацетил і бензил. Введення і видалення захисних груп можна здійснювати способами, що звичайно використовуються в хімії органічного синтезу [див., наприклад, Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991)], або еквівалентними ним способами.

45

Перетворення функціональної групи, що міститься в кожному заміснику, також можна здійснити відомим способом [наприклад, Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock (1989)], не

рахуючи способів отримання, описаних вище. Деякі сполуки за даним винаходом можуть бути додатково перетворені на нові похідні з використанням сполук як проміжних продуктів для синтезу. Проміжну сполуку і сполуку, яка представляє інтерес, в кожному способі отримання, описаному вище, можна піддати очищенню способом, що звичайно використовується в хімії органічного синтезу, наприклад, таким як нейтралізація, фільтрування, екстракція, промивання, сушіння, концентрування, перекристалізація або різні методи хроматографії, і таким чином їх можна виділити або очистити. Альтернативно, проміжну сполуку можна піддати наступній реакції без особливого очищення.

Сполука за даним винаходом корисна як лікарський засіб, наприклад, противірусний лікарський засіб. Сполука за даним винаходом надає помітний інгібуючий ефект на інтегразу вірусу. Відповідно, можна очікувати, що сполука за даним винаходом буде надавати профілактичну або терапевтичну дію при різних захворюваннях, викликаних вірусами, які ростуть шляхом продукування щонайменше інтегрази під час інфікування в клітинах тварин, і може бути корисною, наприклад, як інгібітор інтегрази ретровірусу (наприклад, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV або FIV) і як лікарський засіб проти ВІЛ. Переважно сполука також має наступні фармакокінетичні характеристики в організмі: висока концентрація в крові; велика тривалість ефекту; чудова транзитивність до тканин; і/або т. п. Крім того, переважно сполука безпечна відносно побічної дії (наприклад, інгібування ферментів CYP, мутагенності, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі і аритмії).

Сполуку за даним винаходом також можна використовувати в комбінованій терапії з лікарським засобом проти ВІЛ, що має інший механізм дії, таким як інгібітор зворотної транскриптази, інгібітор протеази і/або інгібітор проникнення в клітину.

Описане вище застосування включає не тільки використання як анти-ВІЛ комбінацію, але і використання як супутній засіб, який підвищує анти-ВІЛ активність іншого лікарського засобу проти ВІЛ, наприклад, в коктейльній терапії або т. п.

Сполуку за даним винаходом можна використовувати для запобігання поширенню інфекції ретровірусним вектором на тканини, відмінні від тканини, яка представляє інтерес, коли ретровірусний вектор на основі ВІЛ або MLV використовують в галузі генної терапії. Зокрема, коли клітини або т. п. інфікують вектором *in vitro* і повертають в організм, попереднє введення сполуки за даним винаходом може запобігти непотрібному інфікуванню організму.

Фармацевтичну композицію за даним винаходом можна вводити перорально або парентерально. Приклади способу парентерального введення включають черезшкірне введення, подшкірне введення, внутрішньовенне введення, внутрішньоартеріальне введення, внутрішньом'язове введення, інтраперитонеальне введення, трансмукозальне введення, інгаляцію, трансназальне введення, очні краплі, вушні краплі і інтравагінальне введення.

Для перорального введення можна отримати звичайним способом і вводити будь-яку звичайно використовувану лікарську форму, таку як твердий препарат для внутрішнього застосування (наприклад, наприклад, таблетка, порошок, гранула, капсула, пілюля і плівка) або рідкий препарат для внутрішнього застосування (наприклад, суспензія, емульсія, еліксир, сироп, лимонад, спирт, ароматична вода, екстракт, відвар і настоянка). Таблетка може являти собою таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям, таблетку з ентросолюбільним покриттям, таблетку з уповільненим вивільненням, таблетку-пастилку, сублінгвальну таблетку, букальну таблетку, жувальну таблетку або таблетку, що розпадається при пероральному введенні. Порошок і гранула можуть являти собою сухий сироп. Капсула може бути м'якою капсулою, мікрокапсулою або капсулою з уповільненим вивільненням.

Для парентерального введення можна відповідним чином вводити будь-яку звичайно використовувану лікарську форму, таку як ін'єкція, краплі і препарат для зовнішнього застосування (наприклад, очні краплі, назальні краплі, вушні краплі, аерозоль, інгаляційний засіб, лосьйон, настій, лінімент, полоскання, клізма, мазь, пов'язка, желе, крем, пластир, компрес, порошок для зовнішнього застосування і супозиторій). Ін'єкція може являти собою емульсію типу м/в, в/м, м/в/м, в/м/в або т. п.

Фармацевтичну композицію можна отримати шляхом змішування ефективної кількості сполуки за даним винаходом з різними фармацевтичними добавками, прийнятними для композиції, такими як ексципієнти, зв'язувальні речовини, дезінтегранти, мастильні речовини і т.д. Крім того, фармацевтична композиція може бути призначена для педіатричних пацієнтів, геріатричних пацієнтів, серйозних випадків або операцій шляхом відповідної зміни ефективної кількості сполуки за даним винаходом, складу і/або різних фармацевтичних добавок. Наприклад, педіатричні фармацевтичні композиції можна вводити новонародженому (менше 4 тижнів після народження), немовляті (від 4 тижнів після народження до 1 року), малюку (від 1 року до 7 років), дитині (від 7 років до 15 років) або пацієнтам від 15 до 18 років. Наприклад,

геріатричні фармацевтичні композиції вводять пацієнтам у віці 65 років і старше.

Дозу фармацевтичної композиції за даним винаходом бажано встановлювати з урахуванням віку або маси тіла пацієнта, типу або тяжкості захворювання, способу введення і т. д. Для перорального введення доза звичайно знаходиться в діапазоні від 0,05 до 100 мг/кг/день, переважно 0,1-10 мг/кг/день. Для парентерального введення доза сильно розрізняється залежно від шляху введення і звичайно знаходиться в діапазоні від 0,005 до 10 мг/кг/день, переважно 0,01-1 мг/кг/день. Цю дозу можна вводити від одного разу на день до одного разу на місяць або один раз на три місяці.

ПРИКЛАДИ

10 Далі описані Приклади.

<Абревіатури>

ADDP: 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин

Bn: бензил

DEAD: діетилазодикарбоксилат

15 DIAD: діізопропілазодикарбоксилат

DEA: N, N-діізопропілетиламін

DMA: диметилацетамід

DMEAD: ди-2-метоксіетилазодикарбоксилат

DMF: диметилформамід

20 DMSO: диметилсульфоксид

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат

NMP: N-метилпіролідон

HuBOP: (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфоній гексафторфосфат

TBAF: фторид тетрабутиламонію

25 THF: тетрагідрофуран

WSC·HCl: 1-етил-3-(3-диметиламинопропіл)карбодіімід гідрохлорид

Дані ЯМР в кожному прикладі були отримані при 300 МГц або 400 МГц, а вимірювання здійснювали з використанням DMSO-d₆ або CDCl₃. Іноді не всі виявлені піки відображені в даних ЯМР.

30 У Прикладах "№" означає номер сполуки, "Структура" означає хімічну структуру і "МС" означає молекулярну масу в РХ/МС (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія).

(Умови вимірювань)

(A) Колонка: ACQUITY UPLC(R) BEH C18 (1,7 мкм, внутрішній діаметр 2,1×50 мм) (Waters Corporation)

35 Швидкість потоку: 0,8 мл/хв; Довжина хвилі УФ-детекції: 254 нм;

Рухома фаза: [A]: водний розчин, що містить 0,1 % мурашиної кислоти [B]: розчин ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти

Лінійний градієнт від 5 % до 100 % розчинника [B] за 3,5 хвилини, а потім 100 % розчинники [B] підтримували протягом 0,5 хвилин.

40 (Y) Колонка: Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, внутрішній діаметр 50×3,0 мм) (Shimadzu Corporation)

Швидкість потоку: 1,6 мл/хв; Довжина хвилі УФ-детекції: 254 нм;

Рухома фаза: [A]: водний розчин, що містить 0,1 % мурашиної кислоти [B]: розчин ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти

45 Градієнт: лінійний градієнт від 10 % до 100 % розчинника [B] за 3 хвилини, і 100 % розчинники [B] підтримували протягом 0,5 хвилини.

(C) Колонка: Shim-pack XR-ODS (2,2 мкм, внутрішній діаметр 50×3,0 мм) (Shimadzu Corporation)

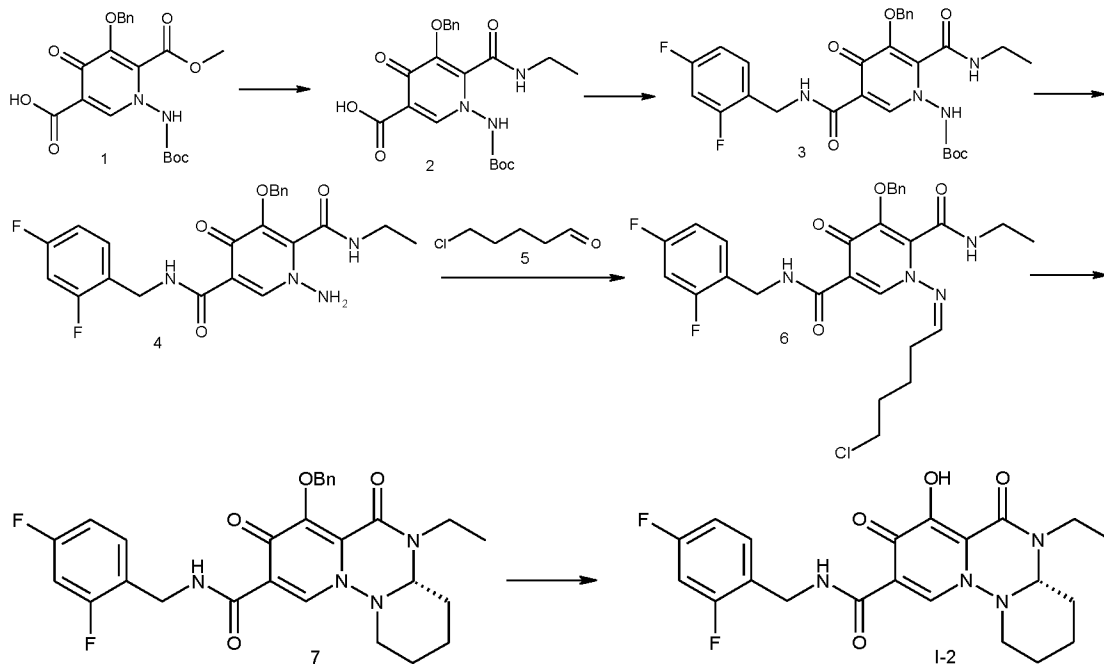
Швидкість потоку: 1,6 мл/хв; Довжина хвилі УФ-детекції: 254 нм;

50 Рухома фаза: [A]: водний розчин, що містить 0,1 % мурашиної кислоти [B]: розчин ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти

Градієнт: лінійний градієнт від 10 % до 100 % розчинника [B] за 8 хвилин, і 100 % розчинники [B] підтримували протягом 0,5 хвилини.

Приклад 1

55 [Хімічна формула 24]



5 Стадія 1

До сполуки 1 (1,50 г, 3,59 ммоль) додавали 2 моль/л розчин етиламіну в метанолі (17,9 мл, 35,9 ммоль) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 години при мікрохвильовому опроміненні. Розчинник з реакційного розчину відганяли при зниженому тиску. Потім залишок підкисляли додаванням розбавленої хлористоводневої кислоти з подальшою екстракцією етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол) з отриманням сполуки 2 (1,15 г, вихід 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 14,53 (с, 1H), 8,64 (шир.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,57 (шир.с, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,24 (дт, J=14,0, 6,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,02 (т, J=7,3Гц, 4H).

15 Стадія 2

Сполуку 2 (9,59 г, 22,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані (180 мл). До розчину додавали (2,4-дифторфеніл)метанамін (4,77 г, 33,3 ммоль), PyBOP (13,9 г, 26,7 ммоль) і DIEA (11,7 мл, 66,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційний розчин промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол) з отриманням сполуки 3 (11,5 г, вихід 93 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,20 (т, J=5,8Гц, 1H), 8,54 (шир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,38 (м, 5H), 6,87-6,79 (м, 2H), 6,61 (т, J=5,5Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,9Гц, 2H), 3,18 (ддт, J=18,8, 10,2, 3,8 Гц, 3H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,3Гц, 3H).

25 Стадія 3

Сполуку 3 (11,5 г, 9,54 ммоль) розчиняли в діоксані (57,5 мл). До розчину додавали 4 моль/л розчин хлористоводневої кислоти в діоксані (300 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник з реакційного розчину відганяли при зниженому тиску. Потім до залишку додавали насичений водний розчин карбонату натрію і суміш екстрагували сумішшю хлороформ-метанол. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий неочищений продукт отверджували з діізопропілового ефіру з отриманням сполуки 4 (7,80 г, вихід 83 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,33 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,39 (м, 5H), 6,83 (м, 3H), 5,82 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,64 (д, J=5,8Гц, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,3Гц, 3H).

35 Стадія 4

Сполуку 4 (200 мг, 0,438 ммоль) розчиняли в дихлорметані (4 мл). До розчину додавали сполуку 5 (111 мг, 0,920 ммоль) і оцтову кислоту (каталітична кількість) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол) з отриманням сполуки 6 (265 мг, вихід 100 %).

МС: m/z=559 [M+H]⁺

Стадія 5

Сполуку 6 (245 мг, 0,438 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). До розчину додавали карбонат цезію (428 мг, 1,31 ммоль) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційного розчину додавали розбавлену хлористоводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол) з отриманням рацемічної суміші (139 мг, вихід 60 %).

Отриману рацемічну суміш піддавали оптичному розділенню методом SFC з отриманням сполуки 7.

Колонка: CHIRALPAK IA/SFC (5 мкм, внутрішній діаметр 250×20 мм)

Швидкість потоку: 30 мл/хв

Довжина хвилі УФ-детекції: 250 нм

Умови фракціонування: підтримували композиційне співвідношення суміші MeOH/CO₂=45/55, і розчин подавали протягом 21 хвилини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,46 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,34 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 5,41 (д, J=10,4Гц, 1H), 5,26 (д, J=10,4Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,39 (дд, J=14,3, 7,2 Гц, 1H), 3,18-2,88 (м, 3H), 2,24 (д, J=14,7Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,72 (д, J=13,6Гц, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,16 (т, J=7,1Гц, 3H).

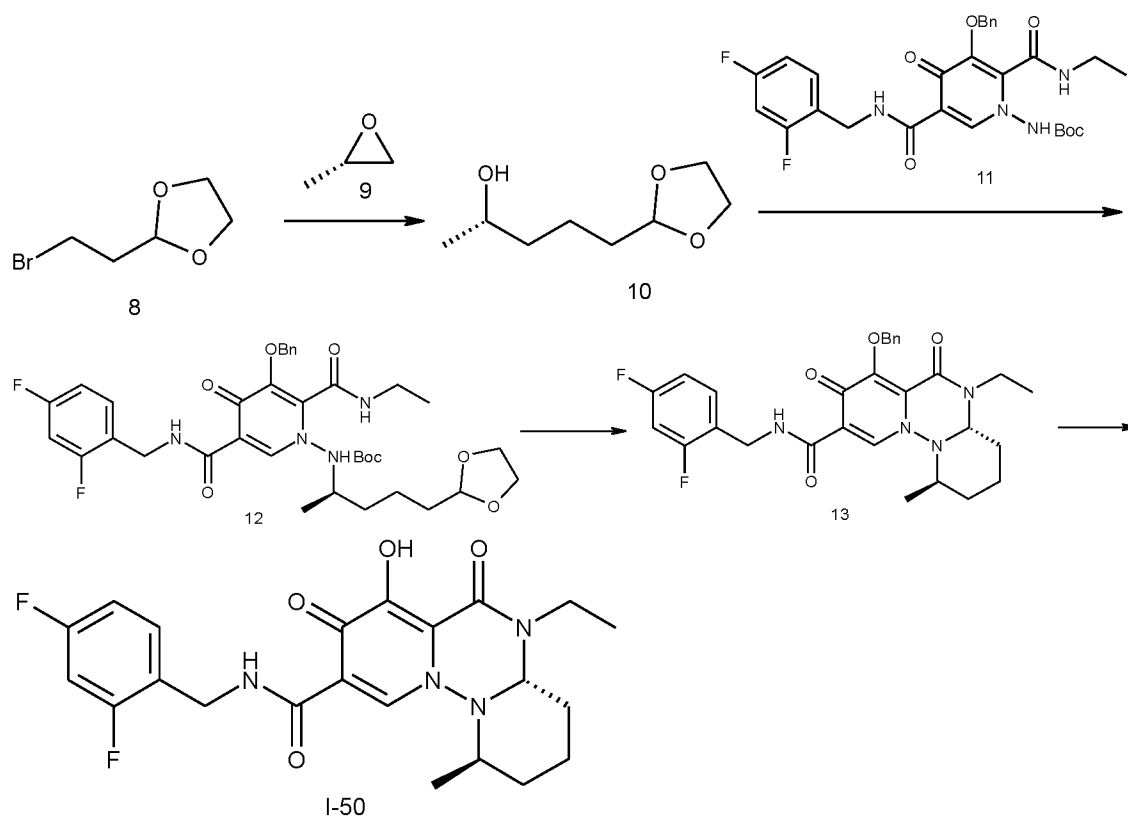
Стадія 6

Сполуку 7 (44,0 мг, 0,0840 ммоль) розчиняли в DMF (0,88 мл). До розчину додавали хлорид літію (35,7 мг, 0,842 ммоль) і суміш перемішували при 90 °С протягом 1,5 годин. До реакційного розчину додавали воду і суміш підкислювали 10 % водним розчином лимонної кислоти, з подальшою екстракцією етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий неочищений продукт отверджували з діетилового ефіру з отриманням сполуки I-2 (19 мг, вихід 52 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,98 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,36 (дд, J=15,2, 8,6 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,35 (тд, J=14,2, 6,9 Гц, 1H), 3,20-3,09 (м, 2H), 3,00 (д, J=10,8Гц, 1H), 2,31 (д, J=15,4Гц, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,42-1,36 (м, 1H), 1,24 (т, J=7,1Гц, 4H).

Приклад 2

[Хімічна формула 25]



Стадія 1

У атмосфері азоту розчин сполуки 8 (1,3 мл, 11,1 ммоль) в THF (7,0 мл) додавали по краплях до розчину магнію (322 мг, 13,3 ммоль) в THF (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин охолоджували до 0 °C і додавали йодид міді (210 мг, 1,1 ммоль) і по краплях додавали розчин сполуки 9 (1,2 мл, 16,6 ммоль) в THF (6,0 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 10 (192 мг, вихід 11 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,86 (т, J=4,8Гц, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 4H), 1,36 (д, J=4,5Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,3Гц, 3H).

Стадія 2

До розчину сполуки 11 (334 мг, 0,60 ммоль) в THF (2,0 мл) додавали сполуку 10 (192,2 мг, 1,2 ммоль), трифенілфосфін (315 мг, 1,2 ммоль) і біс(2-метоксиетил) азодикарбоксилат (281 мг, 1,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок піддавали грубому очищенню колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

МС: m/z=699 [M+H]⁺

Стадія 3

До розчину грубоочищеного продукту (100 мг), отриманого на Стадії 2, в ацетонітрилі (1,0 мл), додавали гідрат п-толуолсульфонової кислоти (45,1 мг, 0,242 ммоль) і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 210 хвилин. Реакційному розчину давали вихолонуту до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок розчиняли в DMF (1,0 мл). До розчину додавали карбонат цезію (140 мг, 0,43 ммоль) і бензилбромід (34,1 мкл, 0,29 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ-метанол) з отриманням сполуки 13 (65,1 мг).

МС: m/z=537 [M+H]⁺

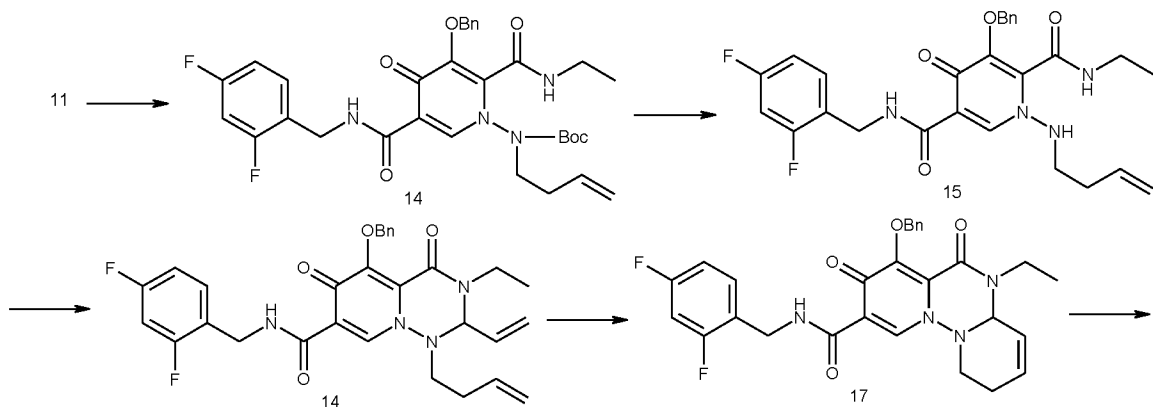
Стадія 4

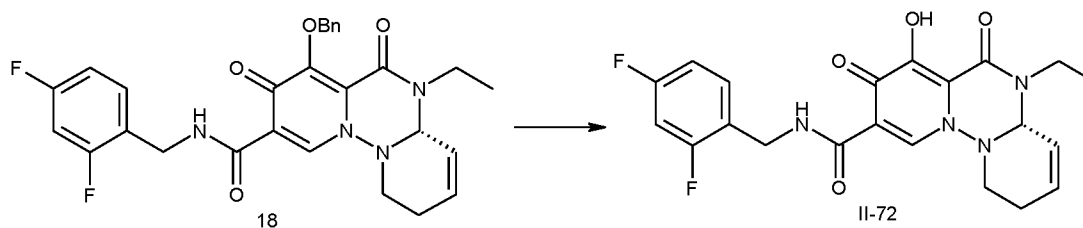
Сполуку 13 піддавали тій же реакції, як на стадії 6 Приклади 1, з отриманням сполуки I-50 (31 мг, вихід 57 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,93 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 2H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,64 (д, J=5,8Гц, 2H), 4,40-4,31 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,86-1,83 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,63-1,48 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,2Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,3Гц, 3H).

Приклад 3

[Хімічна формула 26]





Стадія 1

До розчину сполуки 11 (352 мг, 0,629 ммоль) в DMF (3,5 мл) додавали карбонат калію (261 мг, 1,89 ммоль) і 4-бромбутен (147 мг, 0,943 ммоль) і суміші давали прореагувати протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника.

МС: $m/z=611$ $[M+H]^+$

Стадія 2

До отриманого на стадії 1 неочищеного продукту додавали 4 моль/л розчин хлористоводневої кислоти в діоксані (3,15 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника.

МС: $m/z=511$ $[M+H]^+$

Стадія 3

Отриманий на стадії 2 неочищений продукт, акролеїн (102 мг, 1,83 ммоль) і гідрат п-толуолсульфонової кислоти (11,6 мг, 0,061 ммоль) розчиняли в дихлоретані (9,6 мл). Розчин перемішували при 100 °С протягом 6 годин. Після того як реакційному розчину давали вихолонуть до кімнатної температури, додавали воду і насичений водний розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 16 (115 мг).

МС: $m/z=549$ $[M+H]^+$

Стадія 4

Сполуку 16 (66,4 мг, 0,121 ммоль) і каталізатор Ховейді-Граббса другого покоління (60 мг, 0,139 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл). Розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчинник з реакційного розчину потім відганяли і отриманий залишок піддавали грубому очищенню колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат-метанол).

МС: $m/z=521$ $[M+H]^+$

Стадія 5

Отриману на стадії 4 сполуку 17 піддавали оптичному розділенню методом SFC з отриманням сполуки 18.

Колонка: CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутрішній діаметр 250×20 мм)

Швидкість потоку: 20 мл/хв

Довжина хвилі УФ-детекції: 220 нм

Аналітичні умови: підтримували композиційне співвідношення MeOH/CO₂=70/30, і розчин подавали протягом 21 хвилини.

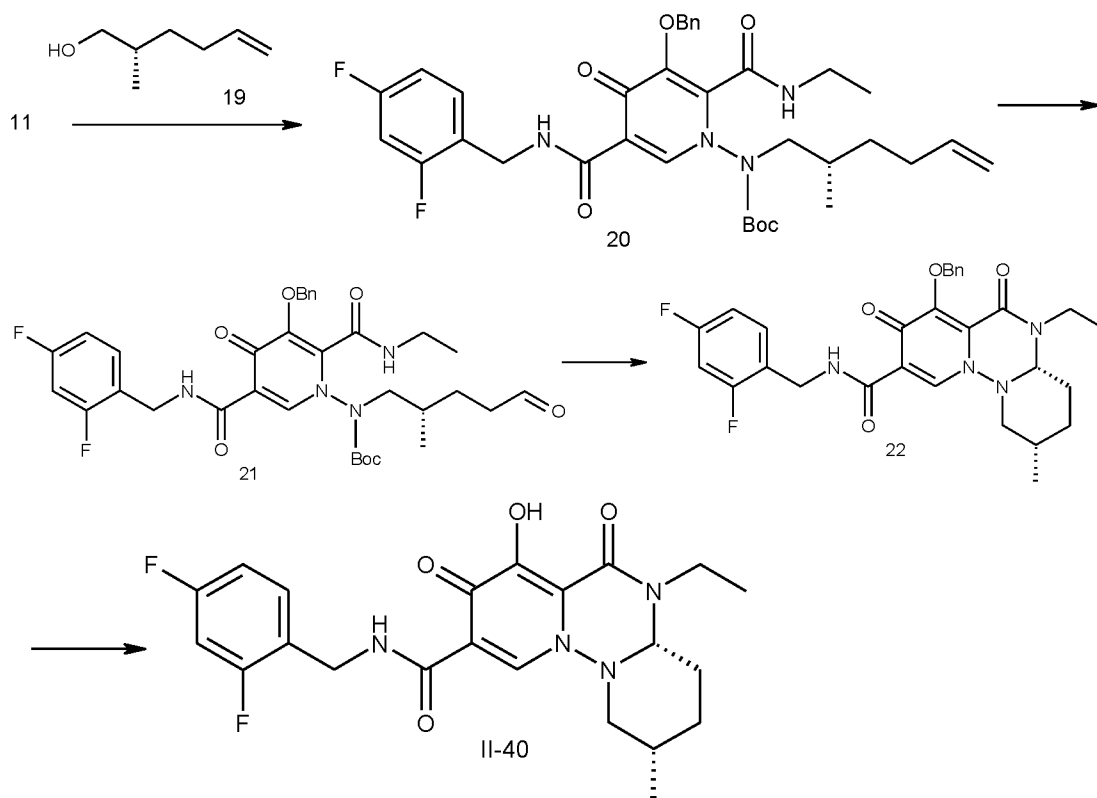
Стадія 6

Сполуку 18 піддавали тій же реакції, як на стадії 6 Приклади 1, з отриманням сполуки II-72 (11 мг, вихід 74 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,93 (с, 1H), 10,42 (т, J=5,6Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 2H), 6,28-6,24 (м, 1H), 5,96-5,91 (м, 1H), 5,32 (д, J=5,2Гц, 1H), 4,68 (дд, J=15,2, 6,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=15,6, 6,0 Гц, 1H), 3,83 (дт, J=21,2, 7,2 Гц, 1H), 3,53 (дт, J=20,8, 6,8 Гц, 1H), 3,39 (тд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=10,8, 6,8 Гц, 1H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,35 (дт, J=18,8, 4,8 Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,2Гц, 3H).

Приклад 4

[Хімічна формула 27]



5 Стадія 1

До розчину сполуки 11 (326 мг, 0,59 ммоль), сполуки 19 (87 мг, 0,77 ммоль) і трифенілфосфіну (307 мг, 1,18 ммоль) в THF (3,5 мл) додавали ди-2-метоксєтилазодикарбоксилат (274 мг, 1,18 ммоль) при 0 °С і суміш залишали вистоятися при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 20 (293 мг, вихід 77 %).

МС: $m/z=653$ [M+H]⁺

15 Стадія 2

Сполуку 20 (287 мг, 0,44 ммоль) суспендували в діоксані (3,4 мл) і воді (2,3 мл). До суспензії при 0 °С додавали 2,6-лутидин (0,10 мл), гідроперіодат натрію (282 мг, 1,32 ммоль) і калію осмат (VI) дигідрат (8,0 мг, 0,02 ммоль) і суміш нагрівали від 0 °С до кімнатної температури протягом 5 годин. Реакційний розчин фільтрували через Целіт® і додавали 10 % водний розчин тіосульфату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 21 (223 мг, вихід 78 %).

МС: $m/z=655$ [M+H]⁺

25 Стадія 3

Сполуку 21 (192 мг, 0,29 ммоль) розчиняли в 4 моль/л розчині хлористоводневої кислоти в діоксані (1,47 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник відганяли і отриманий неочищений продукт розчиняли в толуолі (2,0 мл). До розчину додавали каталітичну кількість оцтової кислоти, і суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням діастереомерної суміші. Отриману діастереомерну суміш піддавали оптичному розділенню методом SFC з отриманням сполуки 22 (69 мг, вихід 44 %).

Колонка: Використовували послідовно дві колонки CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутрішній діаметр 250×20 мм).

Швидкість потоку: 20 мл/хв
 Довжина хвилі УФ-детекції: 220 нм
 Умови фракціонування: підтримували композиційне співвідношення MeOH/CO₂=65/35 і розчин подавали протягом 35 хвилин.

5 МС: m/z=537 [M+H]⁺

Стадія 4

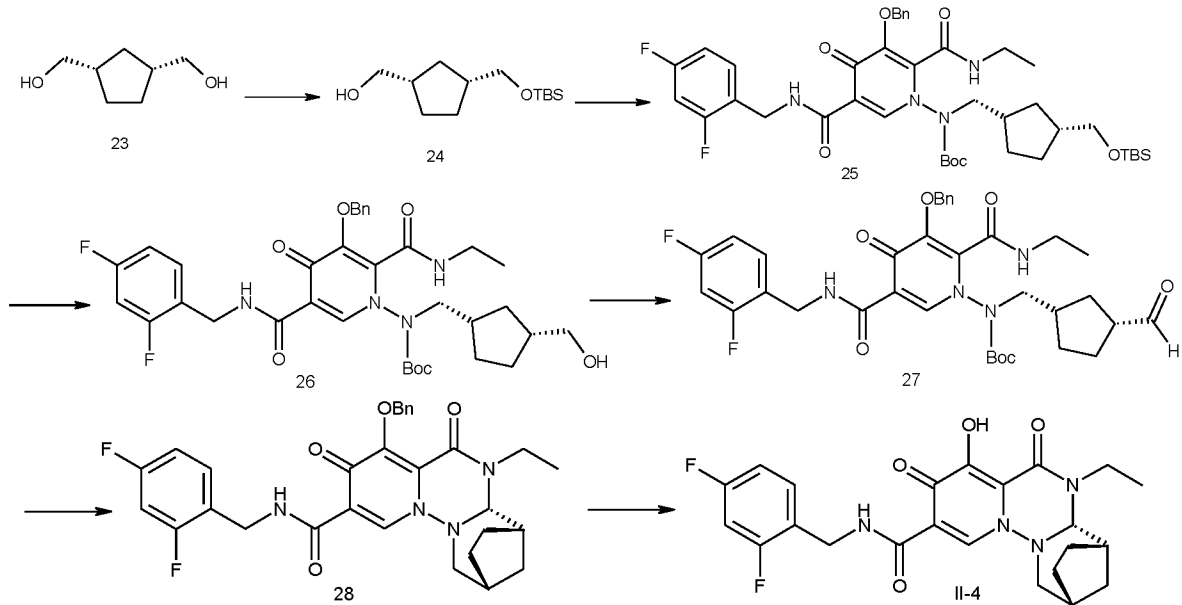
Сполуку 22 піддавали тій же реакції, як на стадії 6 Приклади 1, з отриманням сполуки II-40.

МС: m/z=447 [M+H]⁺

[0083]

10 Приклад 5

[Хімічна формула 28]



15

Стадія 1

До розчину сполуки 23 (1,59 г, 12,2 ммоль) в DMF (16,0 мл) при 0 °С додавали імідазол (0,998 г, 14,66 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (1,84 г, 12,21 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амоній і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 24 (1,39 г, 47 %).

25 ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,47-3,55 (м, 4H), 2,09-2,15 (м, 2H), 1,88-1,95 (с, 1H), 1,65-1,79 (м, 2H), 1,32-1,42 (м, 2H), 0,88-0,89 (м, 1H), 0,85 (с, 9H), 0,039 (с, 6H).

Стадія 2

До розчину сполуки 24 (400 мг, 0,164 ммоль), сполуки 11 (700 мг, 1,26 ммоль) і трифенілфосфіну (660 мг, 2,52 ммоль) в THF (7 мл) при 0 °С додавали ди-2-метоксиетилазодикарбоксилат (589 мг, 2,52 ммоль) і суміш залишали вистоятися при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок піддавали грубому очищенню колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат).

35 Стадія 3

До розчину сполуки 25 (1,06 г, 1,35 ммоль) в THF (10,0 мл) додавали 1 моль/л розчин TBAF в THF (1,63 мл, 1,63 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію і потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 26 (720 мг, вихід 80 %).

МС: m/z=669 [M+H]⁺

Стадія 4

До розчину сполуки 26 (720 мг, 1,08 ммоль) в дихлорметані (8,0 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційного розчину додавали 10 % водний розчин тіосульфату натрію і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, і суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім розчинник відганяли дистиляцією. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) з отриманням сполуки 27 (393 мг, вихід 55 %).

МС: $m/z=667$ [M+H]⁺

Стадія 5

Розчин сполуки 27 (393 мг, 0,59 ммоль) в ацетонітрилі (8,0 мл) нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 80 хвилин. До реакційного розчину додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий неочищений продукт розчиняли в DMF (4,0 мл). До розчину додавали карбонат цезію (576 мг, 1,77 ммоль) і бензилбромід (0,21 мл, 1,77 ммоль) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, потім здійснювали відгонку розчинника. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат) і піддавали оптичному розділенню методом SFC з отриманням сполуки 28 (89 мг, вихід 28 %).

Колонка: Використовували послідовно дві колонки CHIRALPAK IC/SFC (5 мкм, внутрішній діаметр 250×20 мм).

Швидкість потоку: 20 мл/хв

Довжина хвилі УФ-детекції: 220 нм

Умови фракціонування: підтримували композиційне співвідношення MeOH/CO₂=75/25 і розчин подавали протягом 45 хвилин.

МС: $m/z=549$ [M+H]⁺

Стадія 6

Сполуку 28 піддавали тій же реакції, як на стадії 6 Приклади 1, з отриманням сполуки II-4 (11 мг, вихід 74 %).

МС: $m/z=459$ [M+H]⁺

Наступні сполуки також синтезували таким же шляхом, як описано вище.

Таблиця 1

№	Структура	№	Структура
I-001		I-011	
I-003		I-012	

Таблица 1

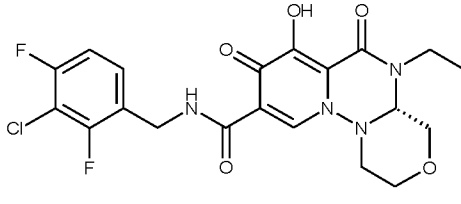
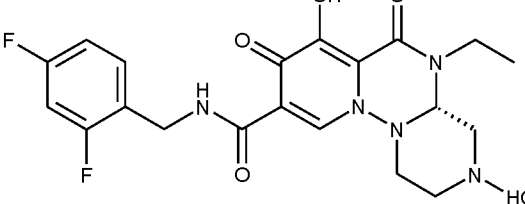
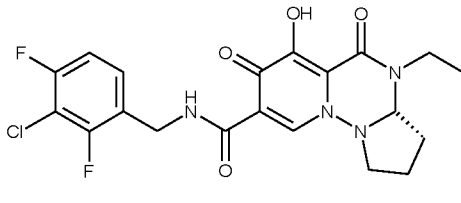
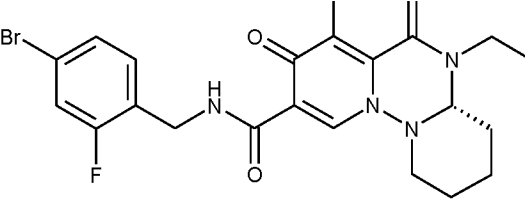
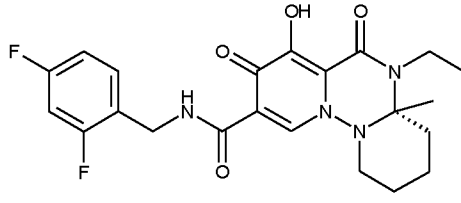
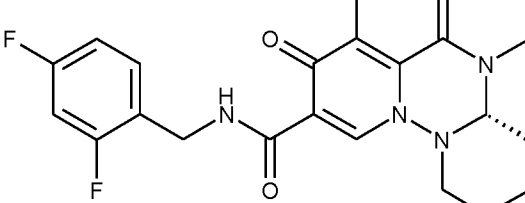
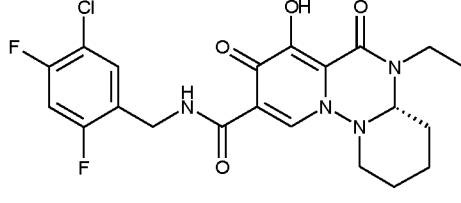
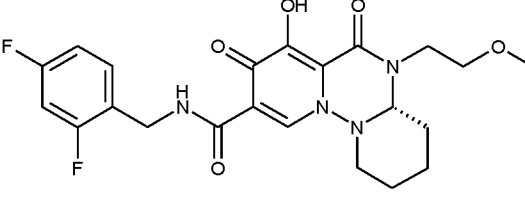
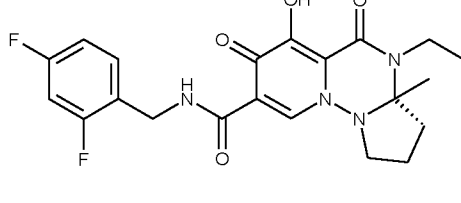
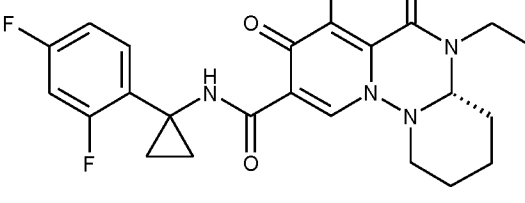
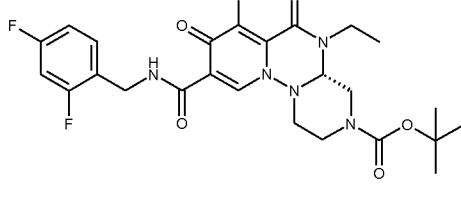
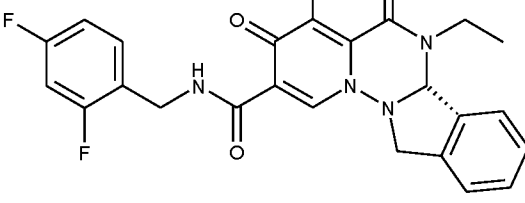
№	Структура	№	Структура
I-004		I-013	
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	

Таблица 1

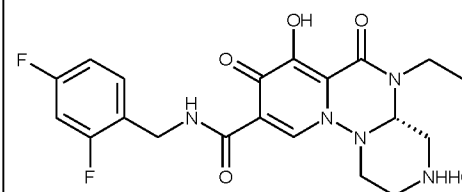
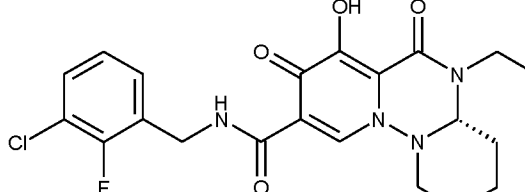
№	Структура	№	Структура
I-010		I-019	

Таблица 2

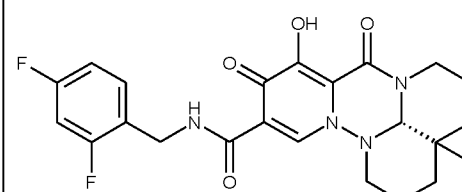
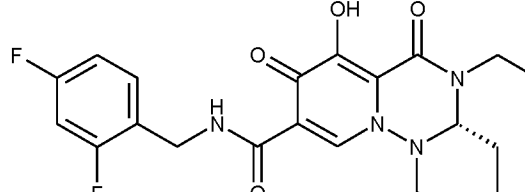
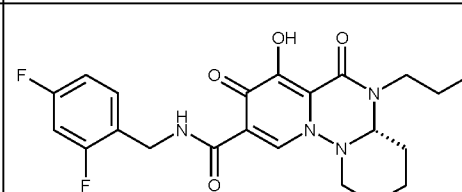
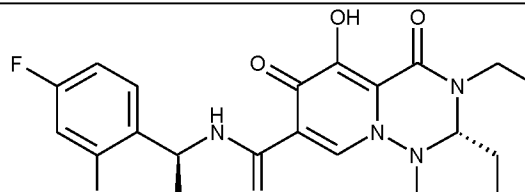
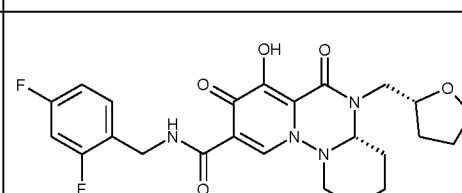
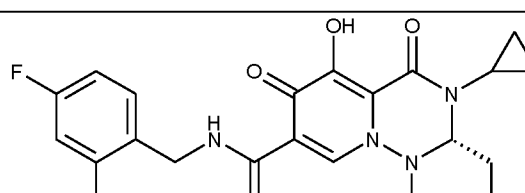
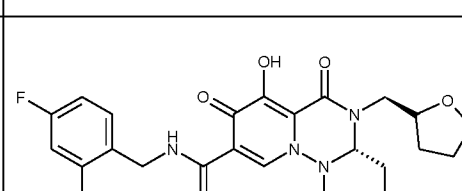
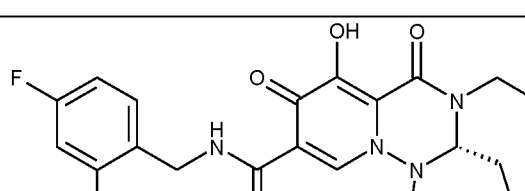
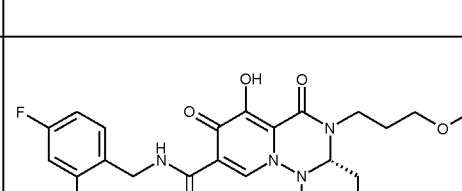
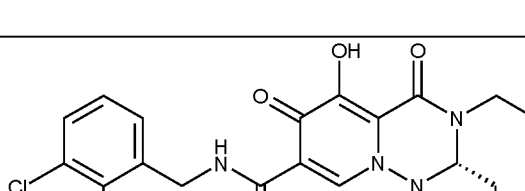
№	Структура	№	Структура
I-020		I-029	
I-021		I-030	
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	

Таблица 2

№	Структура	№	Структура
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

Таблица 3

№	Структура	№	Структура
I-038		I-046	
I-039		I-047	

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

№	Структура	№	Структура
II-002		II-012	
II-003		II-013	
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	

Таблица 4

№	Структура	№	Структура
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

Таблица 5

№	Структура	№	Структура
II-021		II-030	
II-022		II-031	

№	Структура	№	Структура
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	

Таблица 5

№	Структура	№	Структура
II-029		II-038	

Таблица 6

№	Структура	№	Структура
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	

Таблица 6

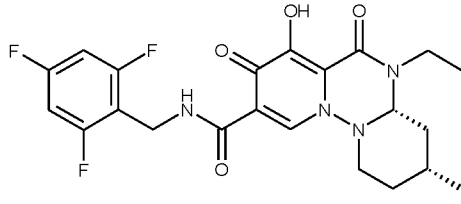
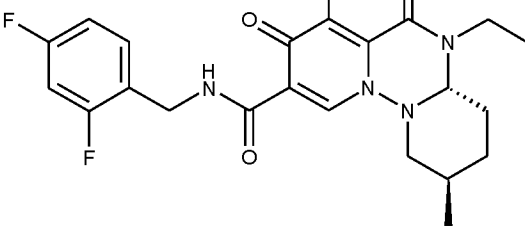
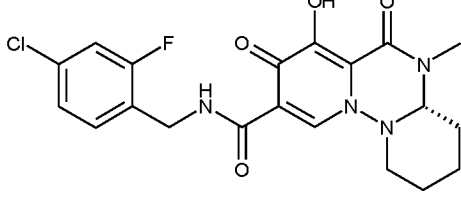
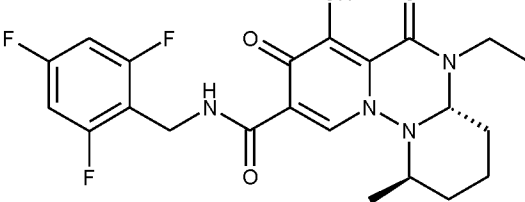
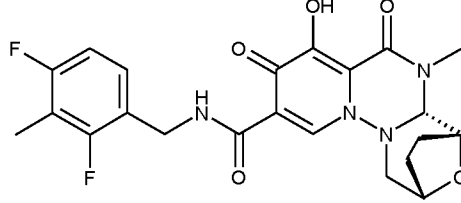
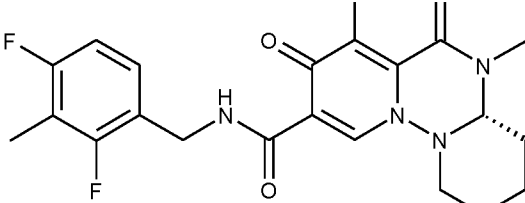
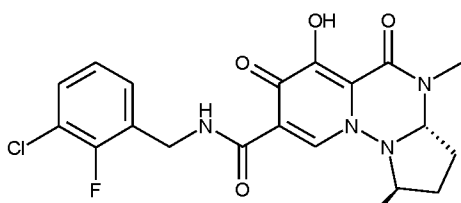
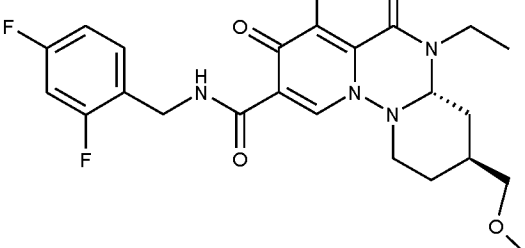
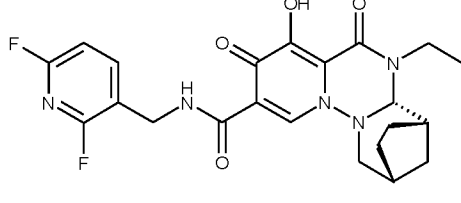
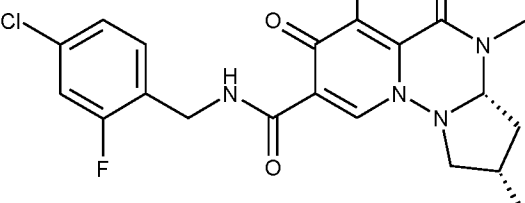
№	Структура	№	Структура
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

Таблица 7

№	Структура	№	Структура
II-056		II-065	

№	Структура	№	Структура
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	

Таблица 7

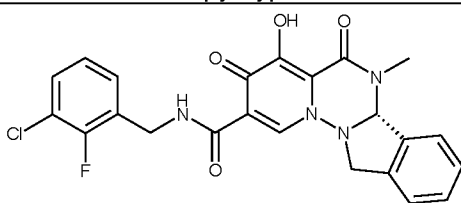
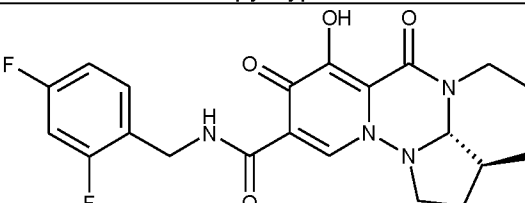
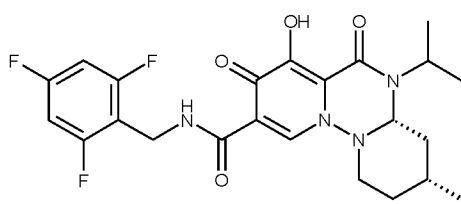
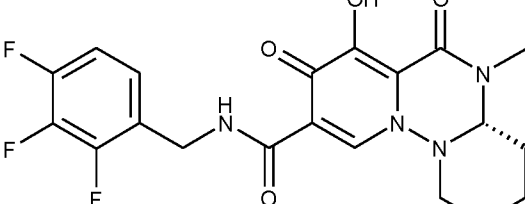
№	Структура	№	Структура
II-063		II-073	
II-064		II-074	

Таблица 8

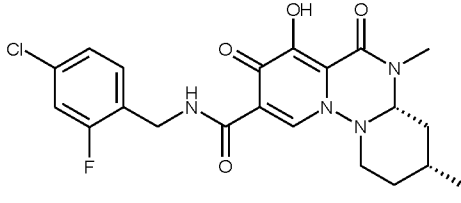
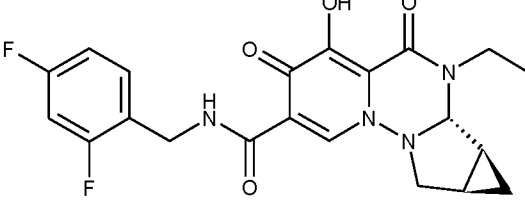
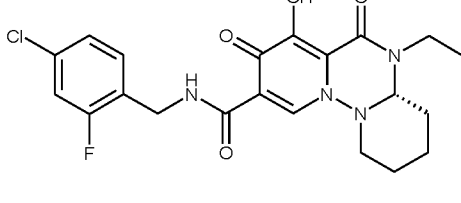
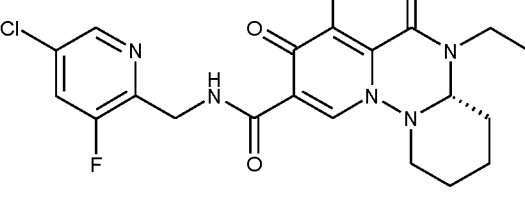
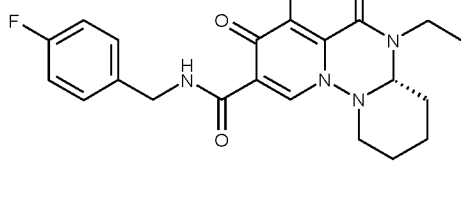
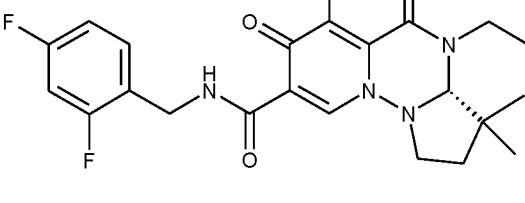
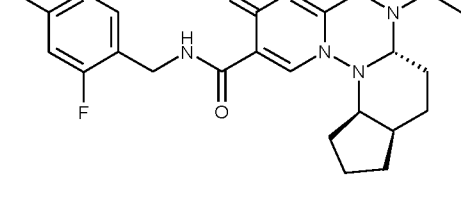
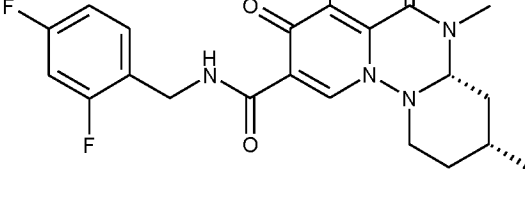
№	Структура	№	Структура
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	

Таблица 8

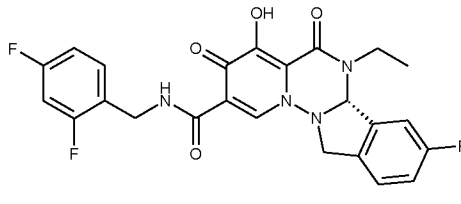
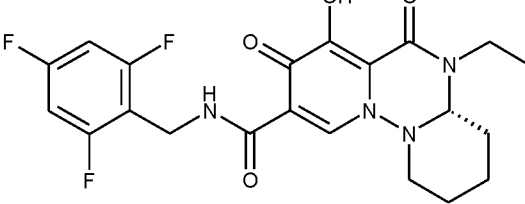
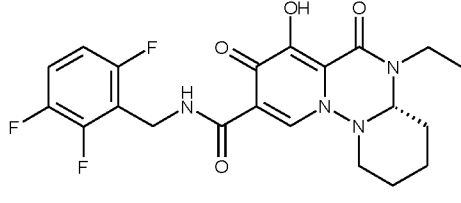
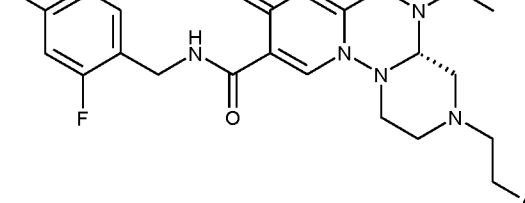
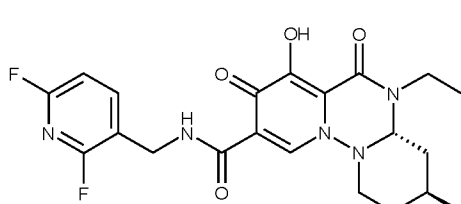
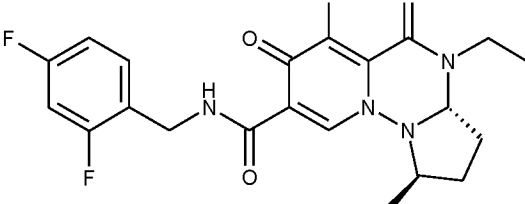
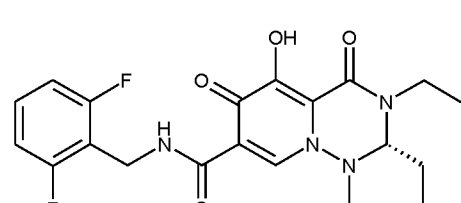
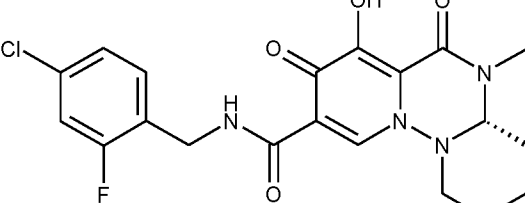
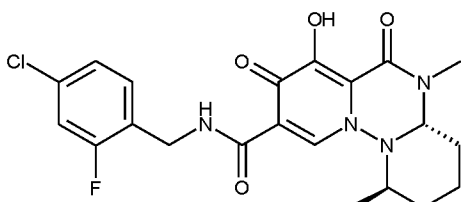
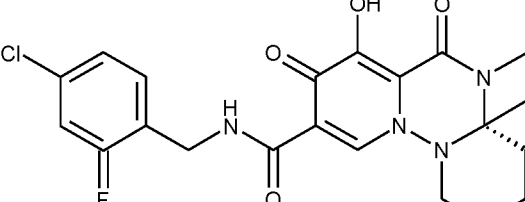
№	Структура	№	Структура
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

Таблица 9

№	Структура	№	Структура
II-091		II-099	

№	Структура	№	Структура
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	

Таблица 9

№	Структура	№	Структура
II-097		II-105	
II-098		II-106	

Таблица 10

№	Структура	№	Структура
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	

№	Структура	№	Структура
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	

Таблица 10

№	Структура	№	Структура
II-115		II-124	

Таблица 11

№	Структура	№	Структура
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	

Таблица 11

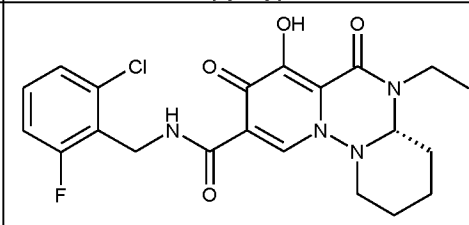
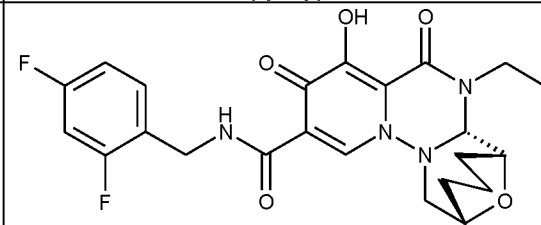
№	Структура	№	Структура
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

Таблица 12

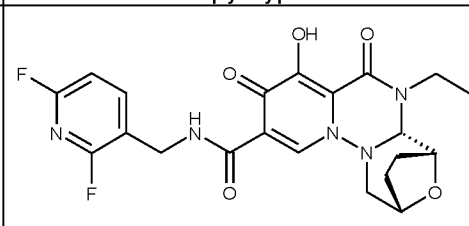
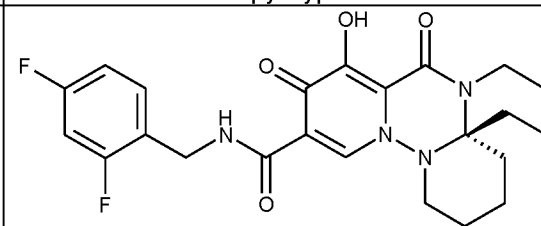
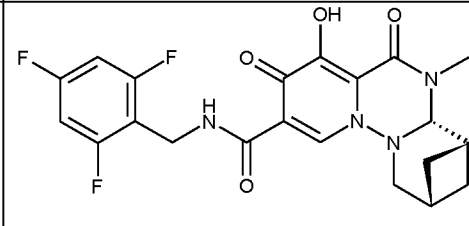
№	Структура	№	Структура
II-141		II-149	

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

Таблиця 12

№	Структура	№	Структура
II-148		II-156	

Таблиця 13

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

Фізичні дані по кожній сполуці показані нижче.

Таблиця 14

№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M-Cl	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H

Таблиця 14

№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M-CI	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H			
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H			
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H			
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H			
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H			
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H			
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	453	M+H			
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H			
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H			
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H			
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H			
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	43	M+H	II-122	445	M+H			
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			

Таблиця 14

№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд	№	МС	Заряд
I-040	477	M+N	II-036	449	M+N	II-085	447	M+N	II-134	431	M+N			
I-041	501	M+N	II-037	445	M+N	II-086	431	M+N	II-135	435	M+N			
I-042	433	M+N	II-038	463	M+N	II-087	437	M+N	II-136	461	M+N			
I-043	531	M+N	II-039	461	M+N	II-088	492	M+N	II-137	461	M+N			
I-044	463	M+N	II-040	447	M+N	II-089	447	M+N	II-138	435	M+N			
I-045	451	M+N	II-041	463	M+N	II-090	449	M+N	II-139	449	M+N			
I-046	469	M+N	II-042	435	M+N	II-091	449	M+N	II-140	431	M+N			
I-047	465	M+N	II-043	501	M+N	II-092	415	M+N	II-141	434	M+N			
I-048	467	M+N	II-044	465	M+N	II-093	463	M+N	II-142	451	M+N			
I-049	483	M+N	II-045	435	M+N	II-094	451	M+N	II-143	510	M+N			

Приклади біологічних випробувань для сполуки за даним винаходом описані нижче.

Будь-яка сполука за даним винаходом надає помітний інгібуючий ефект на інтегразу вірусу.

- 5 Зокрема, в способах оцінки, описаних нижче, сполука за даним винаходом має значення EC_{50} переважно 100 нМ або менше, більш переважно 10 нМ або менше, ще більш переважно 5 нМ.

Приклад випробування 1: Активність проти ВІЛ

- 10 Серійне розведення випробовуваного зразка отримували в 96-ямковому мікропланшеті (50 мкл/ямку). $2,5 \times 10^5$ клітин/мл суспензії клітин МТ-4 розподіляли при 100 мкл/ямку в планшет, що містить випробовуваний зразок. Потім розчин вірусу ВІЛ розподіляли при 50 мкл/ямку. Планшет перемішували за допомогою міксеру для планшетів і культивували протягом 4 днів в інкубаторі з CO_2 . Розчин МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід) розподіляли при 30 мкл/ямку. Планшету давали прореагувати протягом 1 години в інкубаторі з CO_2 . 150 мкл супернатанта видаляли з кожної ямки, щоб не захопити клітини. 150 мкл розчину для лізису
- 15 клітин додавали в кожну ямку і добре перемішували за допомогою міксеру для планшетів до повного лізису клітин. Після перемішування в планшеті вимірювали оптичну густина при двох довжинах хвиль 560 нм і 690 нм, використовуючи мікропланшетний рідер. Концентрацію, яка інгібує 50 % ВІЛ (EC_{50}), визначали по кривій залежності від концентрації з використанням наступної моделі чотирипараметричної логістичної кривої.

$$20 \quad y = A + \frac{(B-A)}{1 + (C/x)^D}$$

A=мінімальний процент інгібування (негативний контроль, 0 %)

B=максимальний процент інгібування (позитивний контроль, 100 %)

C=концентрація сполуки в точці перегину

D=коефіцієнт нахилу

- 25 x=концентрація сполуки

y=процент інгібування (%)

(Результати)

Таблиця 15

№	EC50_н М	№	EC50_н М	№	EC50_н М	№	EC50_н М	№	EC50_н М
I-001	0.52	I-044	1.20	II-034	0.73	II-077	1.10	II-120	0.22
I-002	0.63	I-045	0.73	II-035	1.30	II-078	1.10	II-121	0.71
I-003	1.40	I-046	0.43	II-036	3.80	II-079	0.66	II-122	0.61
I-004	0.56	I-047	1.50	II-037	0.64	II-080	0.58	II-123	1.60
I-005	1.30	I-048	1.20	II-038	2.00	II-081	3.10	II-124	2.60
I-006	0375	I-049	2.30	II-039	2.90	II-082	0.74	II-125	1.30
I-007	4.00	I-050	0.62	II-040	2.60	II-083	0.95	II-126	0.45
I-008	2.00	I-051	0.72	II-041	0.66	II-084	1.80	II-127	3.60
I-009	1.20	I-052	5.50	II-042	3.20	II-085	1.30	II-128	0.72
I-010	1.90	I-053	0.94	II-043	1.40	II-086	1.00	II-129	1.90
I-011	2.20	II-001	1.00	II-044	0.84	II-087	1.40	II-130	0.13
I-012	4.00	II-002	0.77	II-045	2.00	II-088	3.10	II-131	0.49
I-013	5.60	II-003	6.20	II-046	0.19	II-089	0.94	II-132	0.51
I-014	10.00	II-004	0.92	II-047	0.57	II-090	3.20	II-133	0.43
I-015	3.60	II-005	0.62	II-048	0.55	II-091	4.10	II-134	3.00
I-016	1.40	II-006	0.58	II-049	0.77	II-092	0.33	II-135	18.00
I-017	6.10	II-007	0.62	II-050	2.80	II-093	0.32	II-136	0.65
I-018	2.10	II-008	1.50	II-051	0.74	II-094	0.57	II-137	33.00
I-019	1.80	II-009	2.60	II-052	0.62	II-095	1.90	II-138	2.10
I-020	1.30	II-010	1.00	II-053	1.40	II-096	0.68	II-139	0.62
I-021	1.10	II-011	0.49	II-054	0.34	II-097	1.00	II-140	3.60
I-022	1.10	II-012	3.60	II-055	0.58	II-098	4.00	II-141	0.65
I-023	0.62	II-013	0.40	II-056	0.83	II-099	0.33	II-142	0.74
I-024	2.90	II-014	0.55	II-057	1.70	II-100	3.00	II-143	3.20
I-025	1.90	II-015	0.95	II-058	0.79	II-101	1.60	II-144	1.60
I-026	3.50	II-016	0.65	II-059	0.66	II-102	0.61	II-145	0.68
I-027	0.89	II-017	1.60	II-060	0.27	II-103	3.70	II-146	1.60
I-028	1.90	II-018	2.90	II-061	3.40	II-104	0.69	II-147	0.66
I-029	12.00	II-019	0.23	II-062	3.20	II-105	0.58	II-148	0.50
I-030	36.00	II-020	1.50	II-063	3.60	II-106	0.22	II-149	1.20
I-031	0.69	II-021	0.72	II-064	1.20	II-107	2.30	II-150	0.55
I-032	1.20	II-022	0.74	II-065	4.90	II-108	0.61	II-151	1.60
I-033	2.50	II-023	0.46	II-066	0.17	II-109	2.40	II-152	0.70
I-034	1.30	II-024	1.40	II-067	0.62	II-110	2.10	II-153	0.74
I-035	3.20	II-025	1.10	II-068	0.61	II-111	0.56	II-154	0.67
I-036	1.40	II-026	0.18	II-069	0.90	II-112	0.70	II-155	1.20
I-037	2.00	II-027	0.39	II-070	0.58	II-113	0.72	II-156	0.33
I-038	0.72	II-028	1.40	II-071	0.74	II-114	1.50	II-157	2.20
I-039	4.40	II-029	3.80	II-072	0.83	II-115	0.87	II-158	0.27
I-040	0.70	II-030	0.86	II-073	0.5	II-116	0.68	II-159	0.56
I-041	0.66	II-031	0.34	II-074	0.71	II-117	2.00		
I-042	0.72	II-032	1.50	II-075	6.30	II-118	2.20		
I-043	3.50	II-033	0.22	II-076	3.30	II-119	0.54		

5 Результати випробувань показали, що сполука за даним винаходом має високу активність проти ВІЛ, таким чином, було виявлено, що сполука за даним винаходом корисна як лікарський засіб проти ВІЛ.

Приклад випробування 2: Випробування для оцінки резистентності

Серійне розведення випробовуваного зразка отримували в 96-ячмковому мікропланшеті (50 мкл/ямку). $2,5 \times 10^5$ клітин/мл суспензії клітин HeLa-CD4 розподіляли при 100 мкл/ямку в планшет, що містить випробовуваний зразок. Потім розчин вірусу ВІЛ (дикий штам і мутантний

- штам) розподіляли при 50 мкл/ямку. Планшет перемішували за допомогою міксеру для планшетів і культивували протягом 3 днів в інкубаторі з CO₂. Культуральний супернатант з кожної ямки видаляли відсмоктування. Буфер для лізису клітин в наборі для репортерного аналізу розподіляли при 100 мкл/ямку і планшет заморожували в морозильній камері (- 80 °C).
- 5 Планшет, заморожений в морозильній камері, розморожували при кімнатній температурі, потім перемішували міксером для планшетів і центрифугували при 1200 об/хв протягом 5 хвилин. Супернатант кожної ямки розподіляли при 20 мкл/ямку в 96-ямковий мікропланшет (ЧОРНИЙ). Хемілюмінесцентний реагент в наборі для репортерного аналізу розподіляли при 100 мкл/ямку і піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом приблизно 1 години. Потім
- 10 інтенсивність люмінесценції вимірювали з використанням MicroBeta TRILUX. Концентрацію, яка інгібує 50 % ВІЛ (EC₅₀), визначали по кривій залежності від концентрації з використанням наступної моделі чотирипараметричної логістичної кривої.
- $$y=A+((B-A)/(1+(C/x)^D)),$$
- 15 A=мінімальний процент інгібування (негативний контроль, 0 %)
 B=максимальний процент інгібування (позитивний контроль, 100 %)
 C=концентрація сполуки в точці перегину
 D=коефіцієнт нахилу
 x=концентрація сполуки
 y=процент інгібування (%)
- 20 Ступінь резистентності (кратна зміна (FC)) кожного мутантного штаму розраховували відповідно до наступного виразу.
 FC=EC₅₀ мутантного штаму/EC₅₀ дикого штаму
 (Результати)
 FC для мутантного штаму 1 (E138K/G140S/Q148H/N155H) і FC для мутантного штаму 2
- 25 (E92Q/E138T/G140S/Q148H) показані в таблиці.

Таблиця 16

№	Мутантний штам 1	Мутантний штам 2	№	Мутантний штам1	Мутантний штам 2	№	Мутантний штам 1	Мутантний штам 2
I-002	24	22	II-026	8.1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9.9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6.9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3.1	4.2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3.1	7.4	II-042	15	7.9	II-105	48	62
II-009	4.6	7.7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5.6	6.4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5.7	7.3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6.1	8.7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6.4	8.9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6.6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6.8	7.7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4.2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7.3	7	II-087	38	14			

- FC для мутантного штаму 3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H)
 Сполука I-15: 7,7
- 30 FC для мутантного штаму (T97A/E138T/G140S/Q148H)
 Сполука I-15: 10
- На основі наведених вище результатів випробувань було виявлено, що сполука за даним винаходом має високий бар'єр резистентності і з меншою імовірністю буде генерувати ВІЛ резистентні віруси.
- 35 Приклад випробування 3: Випробування інгібування CYP
- Ступені інгібування кількостей відповідних продукованих метаболітів сполукою за даним винаходом оцінювали в комерційно доступних об'єднаних мікросомах печінки людини з використанням О-деетилування 7-етоксирезорурфину (CYP1A2), метилгідроксилювання толбутаміду (CYP2C9), 4'-гідроксилювання мефенітоїну (CYP2C19), О-деметилування декстрометорфану (CYP2D6) і гідроксилювання терфенадину (CYP3A4), які є типовими
- 40 реакціями метаболізму субстратів для п'яти основних молекулярних видів CYP людини

(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4) як індекси.

Реакційні умови були наступними: субстрат 0,5 мкмоль/л етоксирезорурфину (CYP1A2), 100 мкмоль/л толбутаміду (CYP2C9), 50 мкмоль/л S-мефенітоїну (CYP2C19), 5 мкмоль/л декстрометорфану (CYP2D6), 1 мкмоль/л терфенадину (CYP3A4); час реакції 15 хвилин; температура реакції 37 °С; фермент: об'єднані мікросоми печінки людини 0,2 мг білка/мл; концентрація сполуки за даним винаходом 1, 5, 10, 20 мкмоль/л (чотири точки).

Кожні п'ять видів субстратів, мікросоми печінки людини або сполуки за даним винаходом в 50 ммоль/л буфера Нерес додавали в 96-ямковий планшет в композиції, описаній вище, і додавали NADPH як кофермент, для ініціювання реакцій метаболізму. Після інкубації при 37 °С протягом 15 хвилин додавали розчин метанол/ацетонітрил=1/1 (об./об.) для зупинки реакції. Після центрифугування при 3000 об/хв протягом 15 хвилин кількісно визначали резорурфин (метаболіт CYP1A2) в отриманому в результаті центрифугування супернатанті з використанням флуоресцентного багатоканального лічильника або РХ/МС/МС, а гідроксид толбутаміду (метаболіт CYP2C9), 4'-гідроксид мефенітоїну (метаболіт CYP2C19), декстрометорфан (метаболіт CYP2D6) і терфенадиновий спирт (метаболіт CYP3A4) в супернатантах кількісно визначали за допомогою РХ/МС/МС.

До реакційного розчину замість сполуки за даним винаходом додавали тільки розчинник DMSO, який використовували для розчинення сполуки, і суміш використовували як контроль (100 %). Розраховували залишкову активність (%), і IC₅₀ розраховували шляхом зворотної оцінки на основі логістичної моделі з використанням концентрацій і процентів придушення.

Приклад випробування 4: Випробування МБІ CYP3A4 (MDZ)

Це випробування відносно інгібування CYP3A4 сполукою за даним винаходом призначене для оцінки здатності до механізм-основаного інгібування (МБІ) від посилення інгібуючого ефекту, викликаного реакцією метаболізму, сполуки за даним винаходом. Інгібування CYP3A4 оцінювали з використанням об'єднаних мікросом печінки людини за допомогою реакції 1-гідроксилування мідазоламу (MDZ) як маркерної реакції.

Реакційні умови були наступними: субстрат 10 мкмоль/л MDZ; час попередньої реакції 0 або 30 хвилин; час метаболічної реакції субстрат 2 хвилини; температура реакції 37 °С; вміст білка в об'єднаних мікросомах печінки людини в попередній реакції 0,5 мг/мл, в реакції 0,05 мг/мл (при 10-кратному розведенні); концентрації сполуки за даним винаходом в попередній реакції, 1, 5, 10, 20 мкмоль/л (чотири точки) або 0,83, 5, 10, 20 мкмоль/л (чотири точки).

Об'єднані мікросоми печінки людини і розчин сполуки за даним винаходом в буфері К-Рі (рН 7,4) як розчин попередньої реакції додавали в 96-ямковий планшет в композиції попередньої реакції. Частину розчину попередньої реакції переносили в інший 96-ямковий планшет і розбавляли 1/10 буфером К-Рі, що містить субстрат. NADPH як кофермент додавали для ініціювання реакції як маркерної реакції (ніякої попередньої реакції: попередня інкубація 0 хв.). Після заданого часу реакції додавали розчин метанол/ацетонітрил=1/1 (об./об.), щоб зупинити реакцію. Крім того, NADPH додавали до розчину, що залишився, попередньої реакції для ініціювання попередньої реакції (попередня реакція: попередня інкубація 30 хв.). Після закінчення заданого часу попередньої реакції, частину переносили в інший планшет і розбавляли 1/10 буфером К-Рі, що містить субстрат, для ініціювання реакції як маркерної реакції. Після заданого часу реакції додавали розчин метанол/ацетонітрил=1/1 (об./об.), щоб зупинити реакцію. Потім планшет, в якому здійснювали кожну маркерну реакцію, центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хвилин, 1-гідроксимідазолом в супернатанті кількісно оцінювали за допомогою РХ/МС/МС.

Зразок, отриманий шляхом додавання до реакційної суміші тільки DMSO, який являє собою розчинник, який розчиняє сполуку, замість сполуки за даним винаходом, був прийнятий як контроль (100 %). Залишкову активність (%) розраховували при кожній концентрації сполуки за даним винаходом порівняно з контролем, і значення IC розраховували шляхом зворотної імовірності за допомогою логістичної моделі з використанням концентрації і ступеня інгібування. Зсунуте IC значення розраховували виходячи з IC попередньої інкубації 0 хв./IC попередньої інкубації 30 хв. Зсув IC 1,5 або більше оцінювали як позитивний (+), а зсув IC 1,0 або менше оцінювали як негативний (-).

(Результат)

Сполука I-15: (-)

Сполука II-066: (-)

Приклад випробування 5: Випробування ВА

Матеріали і методи для експериментів за оцінкою пероральної абсорбції

(1) Використовувані тварини: використовували щурів.

(2) Умови утримання: щурам дозволяли вільно приймати тверду їжу і стерилізовану

водопровідну воду.

(3) Встановлення доз і груп: попередньо визначену дозу вводили перорально і вводили внутрішньовенно. Групи формували, як показано нижче (дозу змінювали залежно від сполуки):

Пероральне введення: 2-60 мкмоль/кг або 1-30 мг/кг (n=2-3)

5 Внутрішньовенне введення: 1-30 мкмоль/кг або 0,5-10 мг/кг (n=2-3)

(4) Отримання розчину, що вводиться: досліджуваний зразок вводили у вигляді розчину або суспензії для перорального введення. Внутрішньовенне введення здійснювали після солюбілізації.

10 (5) Шляхи введення: Пероральне введення здійснювали примусово в шлунок за допомогою перорального зонда. Внутрішньовенне введення здійснювали в хвостову вену шприцом з голкою.

(6) Оцінка: кров збирали через певний час і концентрацію сполуки за даним винаходом в плазмі вимірювали з використанням РХ/МС/МС.

15 (7) Статистичний аналіз: площу під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC) розраховували для визначення зміни концентрації сполуки за даним винаходом в плазмі з використанням аналізу моментів, і біодоступність (BA) сполуки за даним винаходом розраховували по співвідношенню доз і співвідношенню AUC між групою перорального введення і групою внутрішньовенного введення.

Приклад випробування 6: Випробування для оцінки кліренсу

20 Експериментальний матеріал і метод

(1) Використовувані тварини: використовували щурів.

(2) Умови утримання: щурам дозволяли вільно приймати тверду їжу і стерилізовану водопровідну воду.

25 (3) Встановлення доз і груп: попередньо визначену дозу вводили внутрішньовенно. Групи формували, як показано нижче:

Внутрішньовенне введення: 1 мкмоль/кг (n=2)

(4) Отримання розчину, що вводиться: досліджуваний зразок солюбілізували з використанням розчинника диметилсульфоксид/пропіленгліколь=1/1 і вводили.

30 (5) Спосіб введення: досліджуваний зразок вводили в хвостову вену шприцом з ін'єкційною голкою.

(6) Оцінка: кров збирали через певний час і концентрацію сполуки за даним винаходом в плазмі вимірювали з використанням РХ/МС/МС.

35 (7) Статистичний аналіз: загальний кліренс (CL_{tot}) і період напіввиведення (t_{1/2}) розраховували як зміна концентрації сполуки за даним винаходом в плазмі з використанням аналізу моментів.

Сполука I-15: 0,111 мл/хв/кг, 12,3 год.

Сполука II-028: 0,102 мл/хв/кг, 26,7 год.

40 Результати показали, що сполука за даним винаходом має невеликий кліренс і тривалий період напіввиведення, таким чином, було виявлено, що сполука за даним винаходом корисна як інгібітор інтегрази тривалої дії.

Приклад випробування 7 (Випробування на метаболічну стабільність)

45 Здійснювали взаємодію комерційно доступних об'єднаних мікросом печінки людини зі сполукою за даним винаходом протягом певного часу. Залишковий вміст розраховували шляхом порівняння зразка, який прореагував, і зразка, який не прореагував, для оцінки ступеню, в якому сполука за даним винаходом метаболізується в печінці.

50 Реакцію здійснювали (окиснювальна реакція) при 37 °C протягом 0 хвилин або 30 хвилин в присутності 1 ммоль/л NADPH в 0,2 мл буфери (50 ммоль/л Tris-HCl pH 7,4, 150 ммоль/л хлориду калію, 10 ммоль/л хлориду магнію), що містить 0,5 мг білка/мл мікросом печінки людини. Після реакції 50 мкл реакційного розчину додавали до 100 мкл розчини метанол/ацетонітрил=1/1 (об./об.) і змішували і суміш центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хвилин. Сполуку за даним винаходом в супернатанті після центрифугування кількісно оцінювали за допомогою РХ/МС/МС або твердофазної екстракції (ТФЕ)/МС. Кількість сполуки за даним винаходом, що залишилася після реакції, розраховували, приймаючи кількість сполуки при 0 хв. реакції за 100 %.

55 (Результати) Залишковий вміст сполуки при концентрації 0,5 мкмоль/л показаний в наступній таблиці.

Таблиця 17

№	Залишко ва кількість	№	Залишко ва кількість	№	Залишк ова кількість	№	Залишко ва кількість	№	Залишко ва кількість	№	Залишк ова кількіст ь
I-002	103	II-015	74.3	II-028	74.2	II-051	98	II-099	88.6	II-136	77.2
I-006	92.5	II-018	77.6	II-031	86	II-060	61.6	II-102	101	II-153	75.4
I-011	88	II-020	90.7	II-040	88.3	II-066	97.7	II-104	96.9	II-156	98.6
I-015	103	II-021	89.1	II-041	94.3	II-071	104	II-105	84.3	II-157	105
II-004	81.6	II-022	101	II-042	97.4	II-077	100	II-106	96.1		
II-005	80.2	II-023	82.9	II-046	88.4	II-087	105	II-108	97.2		
II-009	80.8	II-024	84.1	II-048	73.3	II-090	95.7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87.5	II-049	83.2	II-093	97.5	II-133	101		

Приклад випробування 8: Метод флуктуації Еймса

Оцінювали мутагенність сполуки за даним винаходом.

- 5 20 мкл замороженими тифозних бактерій щурів, які зберігаються (*Salmonella typhimurium* TA98 штаму, TA100 штаму), інокулювали в 10 мл рідкого поживного середовища (2,5 % поживний бульйон Oxoid No.2) і суміш попередньо культивували при струшуванні при 37 °С протягом 10 годин. Для TA98 штаму, 7,70-8,00 мл бактеріального розчину центрифугували (2000×g, 10 хвилин) для видалення культурального середовища. Бактерії суспендували в Micro F буфері (K₂HPO₄: 3,5 г/л, KH₂PO₄: 1 г/л, (NH₄)₂SO₄: 1 г/л, тринатрій цитрату дигідрату: 0,25 г/л і MgSO₄•7H₂O: 0,1 г/л) з таким же об'ємом, як об'єм бактеріального розчину, що використовується для центрифугування. Суспензію додавали до 120 мл впливаючого середовища (Micro F буфер, що містить біотин: 8 мкг/мл, гістидин: 0,2 мкг/мл і глюкозу: 8 мг/мл). Для TA100 штаму, 3,10-3,42 мл бактеріального розчину додавали до 120-130 мл впливаючого середовища для отримання випробовуваного бактеріального розчину. Кожні 12 мкл DMSO розчину сполуки за даним винаходом (декілька стадій 2-3-кратних розбавлень від максимальної дози 50 мг/мл), DMSO як негативний контроль і 50 мкг/мл DMSO розчину 4-нітрохінолін-1-оксиду для TA98 штаму, 0,25 мкг/мл DMSO розчини 2-(2-фурил)-3-(5-нітро-2-фурил)акриламід для TA100 штаму в неметаболических активуючих умовах, 40 мкг/мл DMSO розчини 2-аміноантрацену для TA98 штаму, 20 мкг/мл DMSO розчину 2-аміноантрацену для TA100 штаму в метаболічних активуючих умовах як позитивний контроль і 588 мкл випробовуваного бактеріального розчину (змішаний розчин 498 мкл випробовуваного бактеріального розчину і 90 мкл S9 суміші в метаболічних активуючих умовах) змішували і суміш культивували при струшуванні при 37 °С протягом 90 хвилин. 460 мкл бактеріального розчину, який піддався впливу сполуки за даним винаходом, змішували з 2300 мкл індикаторного середовища (Micro F буфер, що містить 8 мкг/мл біотину, 0,2 мкг/мл гістидину, 8 мг/мл глюкози, 37,5 мкг/мл бромкрезолу пурпурового), кожні 50 мкл розподіляли в мікропланшет 48 ямок/دوزи і планшет піддавали стаціонарному культивуванню при 37 °С протягом 3 днів. Оскільки ямка, яка містить бактерію, яка набула здатності до росту в результаті мутації гена амінокислота (гістидин)-синтезуючого ферменту, змінює колір від пурпурового до жовтого через зміну рН, бактеріальний ріст в ямці, яка стала жовтою в 48 ямках на дозу, підраховували і оцінювали шляхом порівняння з групою негативного контролю. (-) означає, що мутагенність є негативною, а (+) означає, що мутагенність є позитивною.

Приклад випробування 9: hERG тест

- 35 З метою оцінки ризику подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, пов'язаного зі сполукою за даним винаходом, ефекти сполуки за даним винаходом на K⁺ струм уповільненого випрямлення (I_{Kr}), який відіграє важливу роль в процесі реполяризації шлуночків, досліджували з використанням СНО клітин, які експресують генів специфічних калієвих каналів серця людини

(hERG).

Після того як клітину підтримували при мембранному потенціалі -80 мВ з використанням петч-кламп методу в форматі цілої клітини, використовуючи автоматичну петч-кламп систему (QPatch; Sophion Bioscience A/S) і прикладали потенціал витоку -50 мВ, реєстрували I_{Kr} , індукований стимуляцією деполяризації при +20 мВ протягом 2 секунд, а потім стимуляцією реполяризації при -50 мВ протягом 2 секунд. Розчин 0,1 % диметилсульфоксиду у позаклітинному розчині (NaCl: 145 ммоль/л, KCl: 4 ммоль/л, CaCl₂: 2 ммоль/л, MgCl₂: 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота): 10 ммоль/л, pH=7,4) використали як носій. Носій і розчин сполуки за даним винаходом, розчиненої при цільовій концентрації у позаклітинному розчині, відповідно, прикладали до клітини протягом 7 хвилин або більше при кімнатній температурі. На основі отриманого I_{Kr} вимірювали абсолютне значення максимального слідового струму на основі значення струму при мембранному потенціалі спокою з використанням програми для аналізу (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Максимальний слідовий струм після застосування сполуки за даним винаходом відносно максимального слідового струму після застосування носія потім розраховували як відсоток інгібування для оцінки впливу сполуки за даним винаходом на I_{Kr} .

Приклад випробування 10: Випробування на розчинність

Розчинність сполуки за даним винаходом визначали в умовах додавання 1 % DMSO. 10 ммоль/л Розчин сполуки отримували з DMSO. 2 мкл розчину сполуки за даним винаходом відповідно додавали до 198 мкл JP-1 рідини або JP-2 рідини. Після струшування при кімнатній температурі протягом 1 години змішані розчини фільтрували шляхом аспірації. Фільтрати розбавляли 10- або 100-кратно метанолом/вода=1/1 (об./об.) або ацетонітрилом/метанолом/вода=1/1/2 (об./об./об.) і концентрації в фільтратах вимірювали методом абсолютної калібрувальної кривої з використанням РХ/МС або твердофазної екстракції (ТФЕ)/МС.

Композиція JP-1 рідини показана нижче.

Воду додають до 2,0 г хлориду натрію і 7,0 мл хлористоводневої кислоти до досягнення 1000 мл.

Композиція JP-2 рідини показана нижче.

1 об'єм води додають до 1 об'єму розчину, в якому 3,40 до дигідрофосфату калію і 3,55 г безводного динатрій гідрофосфату розчинені у воді, до досягнення 1000 мл.

Приклад випробування 11: Випробування розчинності порошку

Відповідну кількість сполуки за даним винаходом вміщували у відповідні контейнери і 200 мкл JP-1 рідини (вода додана до 2,0 г хлориду натрію і 7,0 мл хлористоводневої кислоти до досягнення 1000 мл), JP-2 рідини (1 об'єм води доданий до 1 об'єму розчину, в якому 3,40 г дигідрофосфату калію і 3,55 г безводного динатрій гідрофосфату розчинені у воді до досягнення 1000 мл) або 20 ммоль/л натрій таурохолату (ТСА) в JP-2 рідині (JP-2 рідина додана до 1,08 г ТСА до досягнення 100 мл) додавали до кожного контейнер. Коли сполука повністю розчинялася, додавали відповідну кількість сполуки за даним винаходом. Після струшування протягом 1 години при 37 °С суміш фільтрували і 100 мкл метанолу додавали до 100 мкл кожного фільтрату (двократне розбавлення). Ступінь розбавлення змінювали при необхідності. Підтверджували відсутність пухирців повітря і осадів і контейнери герметично закривали і струшували. Сполуки за даним винаходом кількісно оцінювали методом абсолютної калібрувальної кривої з використанням ВЕРХ.

Приклад випробування 12: Тест Еймса

Сполуку за даним винаходом оцінюють на її мутагенність з використанням тесту Еймса з штамми *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 і TA1537 і штамом *Escherichia coli* WP2uvrA як випробовуваних бактеріальних штамів. 0,1 мл DMSO розчину сполуки за даним винаходом змішують з 0,5 мл S9 суміші в метаболічних активуючих умовах або 0,5 мл фосфатно-буферного розчину і 0,1 мл кожного випробовуваного бактеріального розчину в неметаболічних активуючих умовах і сумішшю покривають чашку з агаром з мінімальним вмістом глюкози разом з 2 мл м'якого агару для покриття, що містить гістидин і біотин або триптофан. Одночасно також здійснюють подібні тести відносно речовини, що використовується як негативний контроль (DMSO), і речовини, що використовується як позитивний контроль (2-(2-фурил)-3-(5-нітро-2-фурил)акриламід, азид натрію, 9-аміноакридин або 2-аміноантрацен). Після культивування при 37 °С протягом 48 годин ревертантні колонії, що з'явилися, підраховують і оцінюють шляхом порівняння з групою негативного контролю. Коли кількість ревертантних колоній збільшується залежним від концентрації чином і перевищує в два або більше разів кількість колоній в групі негативного контролю, визначають позитивний результат (+).

Приклад випробування 13: Випробування для визначення Nav

З метою оцінки ризику аритмогенезу, пов'язаного зі сполукою за даним винаходом, ефекти сполуки за даним винаходом на Na^+ потік (I_{Na}), який відіграє важливу роль в процесі деполяризації міокарда, досліджували з використанням НЕК клітин, які експресують потенціалзалежний натрієвий канал ($\text{Nav} 1.5$ канал), SCN5A , що кодується геном.

5 Клітину підтримували при мембранному потенціалі -100 мВ з використанням петч-кламп методу в форматі цілої клітини, використовуючи автоматичну петч-кламп систему (QPatch; Sophion Bioscience A/S), потім реєстрували I_{Na} , індукований стимуляцією деполяризація при -10 мВ протягом 20 мілісекунд. Розчин 0,3 % диметилсульфоксиду у позаклітинному розчині (NaCl : 145 ммоль/л, KCl : 4 ммоль/л, CaCl_2 : 2 ммоль/л, MgCl_2 : 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, HEPES (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота): 10 ммоль/л, TEA (гідроксид тетраетиламонію): 10 ммоль/л, $\text{pH}=7,4$) використовували як носій. Носій і розчин сполуки за даним винаходом, розчиненої при цільовій концентрації у позаклітинному розчині, відповідно, прикладали до клітини протягом 5 хвилин або більше при кімнатній температурі. На основі отриманого I_{Na} вимірювали абсолютне значення максимального пікового струму на основі значення струму при мембранному потенціалі спокою з використанням програми для аналізу (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S). Потім розраховували максимальний піковий струм при застосуванні сполуки за даним винаходом відносно максимального пікового струму при застосуванні носія для оцінки впливу сполуки за даним винаходом на I_{Na} .

(Результат)

20 Сполука I-2: 101 %
Сполука I-15: 92,1 %
Сполука II-31: 79 %

На основі результатів, що показують, що не спостерігали ніякого явного збільшення струму, було визначено, що сполука за даним винаходом не викликає побоювань з приводу аритмії через підвищення Na струму.

25 Приклад випробування 14: Випробування для оцінки активності проти ВІЛ з використанням мононуклеарних клітин периферичної крові (PBMC) здорових людей

Серійне розведення випробовуваного зразка отримували в 96-ямковому мікропланшеті (50 мкл/ямку). $1,0 \times 10^5$ /ямку PBMC, стимульованих Фітогемаглютиніном (PHA), і розчин вірусу ВІЛ змішували в кількості, яка відповідає необхідній кількості ямок, і суміші давали прореагувати при 37°C протягом 1 години. Після реакції клітинну суспензію центрифугували і супернатант зливали і інфіковані клітини розподіляли в культуральному середовищі в необхідній кількості ямок при 150 мкл/ямку. Отримане середовище розподіляли при 150 мкл/ямку в 96-ямковий мікропланшет, що містить досліджуваний зразок. Планшет перемішували за допомогою міксеру для планшетів і культивували протягом 4 днів в інкубаторі з CO_2 . Вимірювали активність зворотної транскриптази в культуральному середовищі. ВІЛ-інгібуючу концентрацію 90 % (EC_{90}) визначали з кривої залежності від концентрації з використанням наступної моделі чотирипараметричної логістичної кривої.

$$y = A + \frac{(B - A)}{1 + (C/x)^D}$$

40 A =мінімальний процент інгібування (негативний контроль, 0 %)
 B =максимальний процент інгібування (позитивний контроль, 100 %)
 C =концентрація сполуки в точці перегину
 D =коефіцієнт нахилу
 x =концентрація сполуки

45 y =процент інгібування (%)
(Результати)

Сполука II-31: 0,73 нМ
Сполука II-51: 3,3 нМ

50 Приклад випробування 15: Випробування для оцінки активності проти ВІЛ в присутності сироваткового білка людини

Серійне розведення випробовуваного зразка отримували в 96-ямковому мікропланшеті (50 мкл/ямку). Розчин сироваткового білка людини (50 % концентрація сироваткового білка людини) розподіляли при 100 мкл/ямку в 96-ямковий мікропланшет, що містить досліджуваний зразок, і залишали вистояватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Для планшета, що не містить сироватку, культуральну середовище розподіляли при 100 мкл/ямку. $3,0 \times 10^5$ /ямку клітин MT-4 і 3 мкл/ямку вірусного розчину ВІЛ змішували в кількості, яка відповідає необхідній кількості ямок, і суміші давали прореагувати при 37°C протягом 1 години. Після реакції клітинну суспензію центрифугували і супернатант зливали і інфіковані клітини розподіляли в культуральному середовищі в кількості, яка відповідає необхідній кількості ямок, при 50 мкл/ямку і розподіляли при 50 мкл/ямку в 96-ямковий мікропланшет, що містить досліджуваний

зразок і людський сироватковий білок (кінцева концентрація людського сироваткового білка: 25 %). Планшет перемішували за допомогою міксера для планшетів і культивували протягом 4 днів в інкубаторі з CO₂. Розчин МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід) розподіляли при 30 мкл/ямку. Планшети давали прореагувати протягом 1 години в інкубаторі з CO₂. 150 мкл супернатанта видаляли з кожної ямки так, щоб не захопити клітини. 150 мкл розчину для лізису клітин додавали в кожну ямку і добре перемішували за допомогою міксера для планшетів до повного лізису клітин. Після перемішування в планшеті вимірювали оптичну густину змішаного при двох довжинах хвиль 560 нм і 690 нм, використовуючи мікропланшетний рідер. Концентрацію 50 % інгібування ВІЛ (EC₅₀) визначали по кривій залежності від концентрації з використанням наступної моделі чотирипараметричної логістичної кривої.

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

A=мінімальний процент інгібування (негативний контроль, 0 %)

B=максимальний процент інгібування (позитивний контроль, 100 %)

C=концентрація сполуки в точці перегину

D=коефіцієнт нахилу

x=концентрація сполуки

y=процент інгібування (%)

Зміну активності (PS) також розраховували на основі виразу, представленого нижче. Потрібно зазначити, що PS являє собою 100 % екстрапольоване значення концентрації людського сироваткового білка.

$PS=4 \times (EC_{50} \text{ в присутності } 25 \% \text{ людського сироваткового білка} / EC_{50} \text{ у відсутність людського сироваткового білка})$

(Результат)

PS в присутності людського сироваткового білка показане в таблиці (100 % екстрапольоване значення).

Сполука II-31: 364

Сполука II-51: 236

Приклад отримання

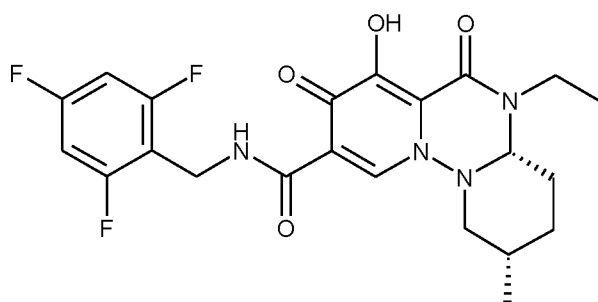
Сполуку за даним винаходом можна вводити у вигляді фармацевтичної композиції будь-яким звичайним шляхом, зокрема, ентерально, наприклад перорально, наприклад, в формі таблетки або капсули, або парентерально, наприклад, в формі ін'єкції або суспензії, або місцево, наприклад, в формі лосьйону, гелю, мазі або крему, або в трансназальній формі або в формі супозиторію. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за даним винаходом у вільній формі або в формі фармацевтично прийнятної солі разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, може бути отримана способом змішування, гранулювання або нанесення покриття відповідно до звичайного способу. Наприклад, перорально композицію можна отримати в формі таблетки, гранули або капсул, що містить ексципієнт, розпушувач, зв'язуюче, лубрикант або т. п., і активний інгредієнт або т. п. Крім того, композицію для ін'єкцій можна отримати в формі розчину або суспензії, і вона може бути стерилізована. Композиція для ін'єкцій може також містити консервант, стабілізатор, буферний агент і т. п.

ПРОМИСЛОВА ЗАСТОСОВНІСТЬ

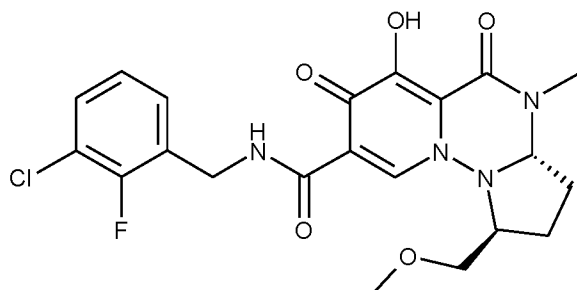
Сполука за даним винаходом має активність, спрямовану на інгібування інтегрази, і/або активність, спрямовану на інгібування клітинного росту, проти вірусу, зокрема ВІЛ. Отже, сполука за даним винаходом корисна для профілактики або лікування різних захворювань, вірусних інфекцій (наприклад, СНІДу) і т. д., в які залучена інтеграза.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

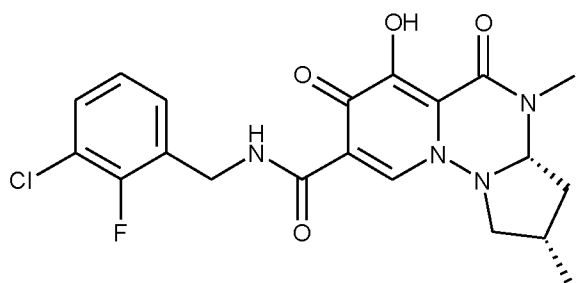
1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана з групи, яка складається з:



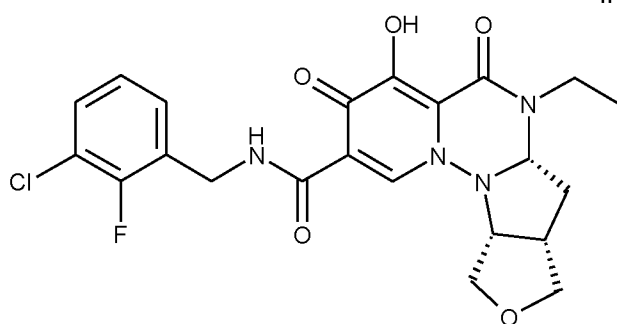
, II-20



, II-31



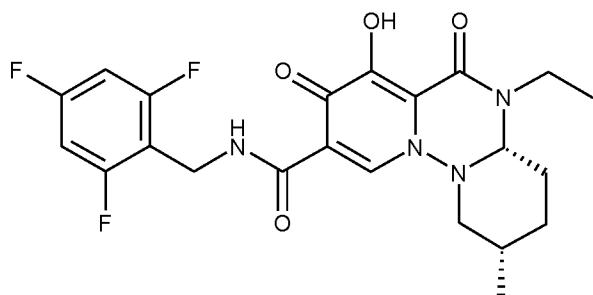
II-42 i



II-60.

5

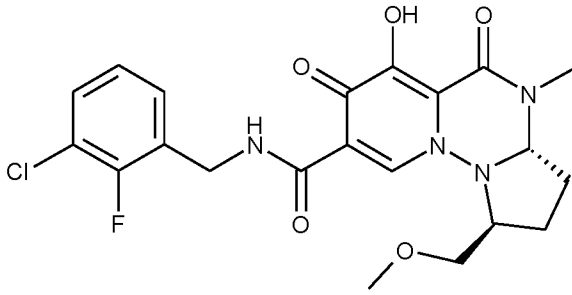
2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою



II-20.

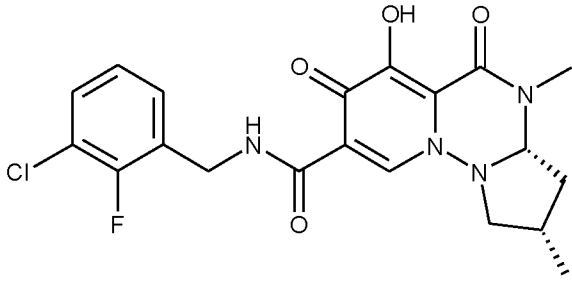
10

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою



II-31.

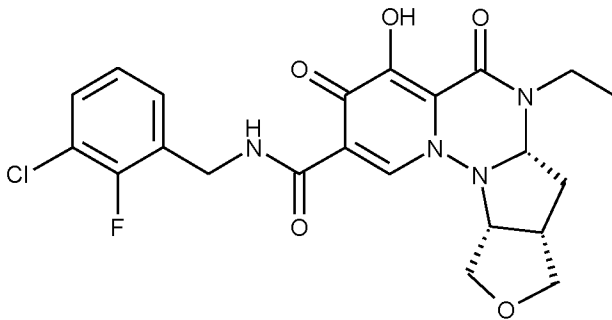
4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою



II-42.

5

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука являє собою



II-60.

10

6. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

7. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 2 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

15 8. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 3 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

9. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 4 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

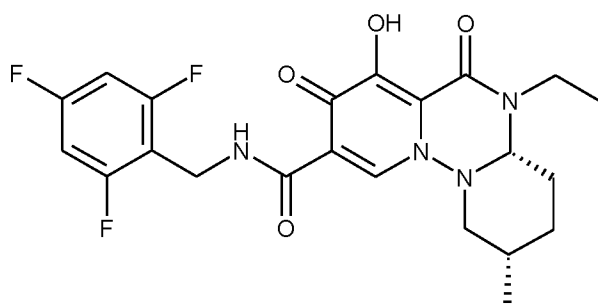
20 10. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 5 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в лікуванні і/або профілактиці ВІЛ-інфекції.

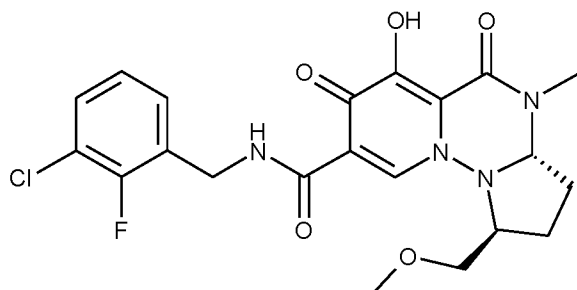
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в отриманні лікарського засобу для лікування і/або профілактики ВІЛ-інфекції.

25 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в отриманні лікарського засобу, який має активність проти ВІЛ.

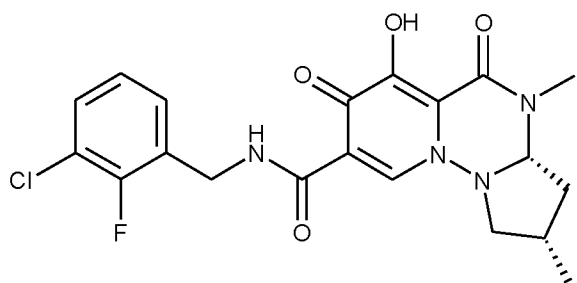
14. Сполука, де сполука вибрана з групи, яка складається з:



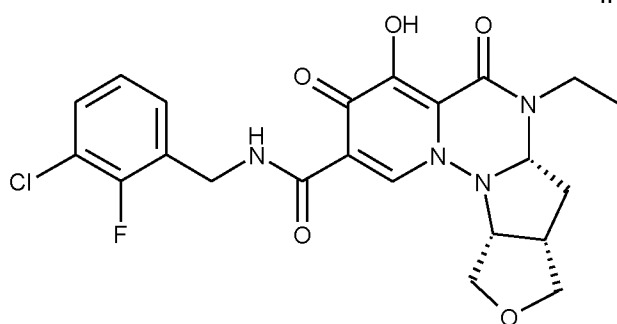
, II-20



, II-31



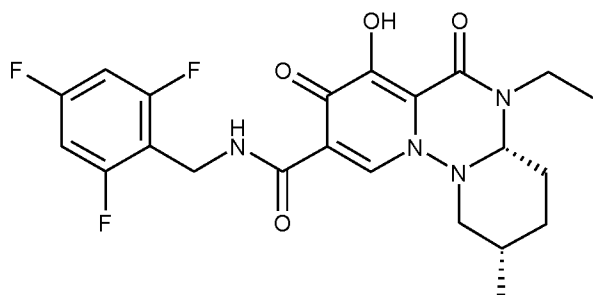
II-42 i



II-60.

5

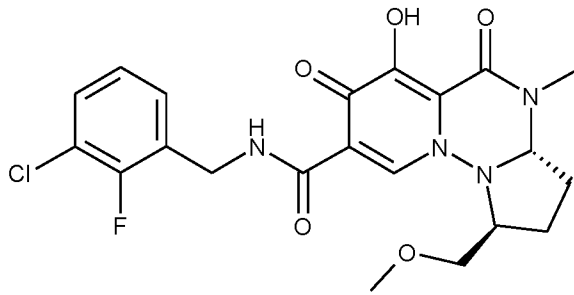
15. Сполука, де сполука являє собою



II-20.

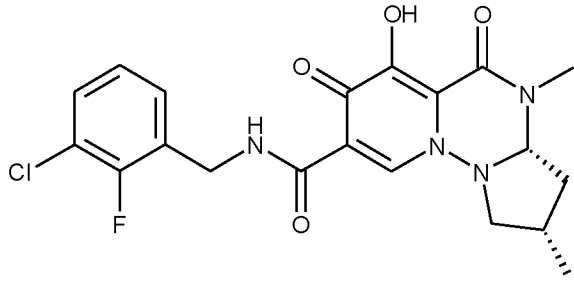
10

16. Сполука, де сполука являє собою



II-31.

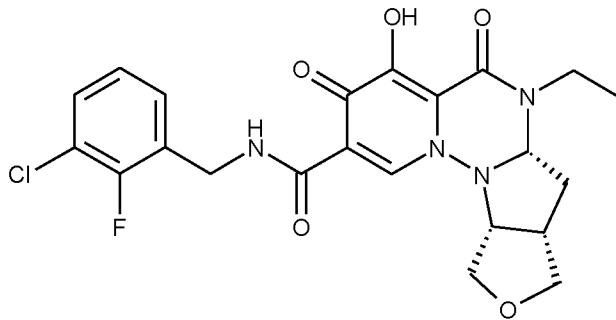
17. Сполука, де сполука являє собою



5

II-42.

18. Сполука, де сполука являє собою



II-60.

10

19. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 14 і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

20. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 15 і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

15

21. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 16 і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

22. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 17 і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

20

23. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку за п. 18 і фармацевтично прийнятний носій або фармацевтично прийнятний розріджувач.

24. Сполука за будь-яким з пп. 14-18 для застосування в лікуванні і/або профілактиці ВІЛ-інфекції.

25. Сполука за будь-яким з пп. 14-18 для застосування в отриманні лікарського засобу для лікування і/або профілактики ВІЛ-інфекції.

25

26. Сполука за будь-яким з пп. 14-18 для застосування в отриманні лікарського засобу, який має активність проти ВІЛ.