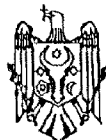




MD 4650 B1 2019.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4650** (13) **B1**(51) Int.Cl: C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

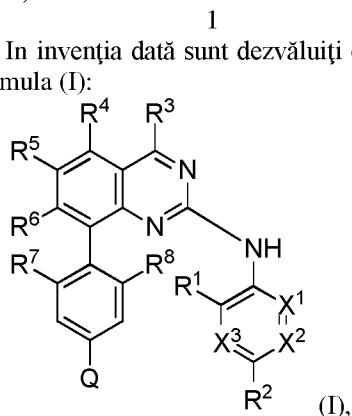
In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2017 0070
(22) Data depozit: 2015.12.23(31) Nr.: 62/096748
(32) Data: 2014.12.24
(33) Țara: US
(41) Data publicării cererii:
2017.12.31, BOPI nr. 12/2017(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2019.09.30, BOPI nr. 9/2019(85) 2017.07.06
(86) PCT/US2015/000460, 2015.12.23
(87) WO 2016/105564 A8, 2016.06.30(71) Solicitanți: GILEAD SCIENCES, INC., US; INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY OF THE AS CR, V.V.I., CZ(72) Inventatori: JANSÁ Petr, US; SIMON Petr, CZ; LANSDON Eric, US; HU Yunfeng Eric, US;
BASZCZYNSKI Ondrej, CZ; DEJMEK Milan, CZ; MACKMAN Richard L., US(73) Titulari: GILEAD SCIENCES, INC., US; INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
BIOCHEMISTRY OF THE AS CR, V.V.I., CZ

(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion

(54) Derivați de chinazolină utilizați în tratamentul HIV

(57) Rezumat:

In invenția dată sunt dezvăluiți compuși cu
formula (I):tautomeri și săruri farmaceutice ale acestora,
compoziții și formulări ce conțin astfel decompuși, precum și metode de obținere și
utilizare a acestor compuși.

Revendicări: 49

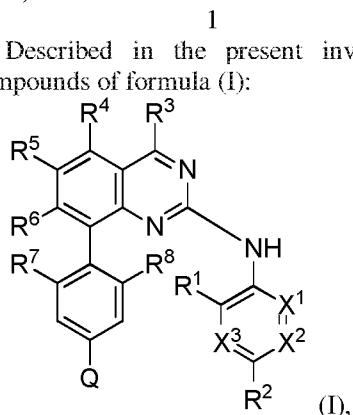
Figuri: 1

MD 4650 B1 2019.09.30

(54) Quinazoline derivatives used to treat HIV

(57) Abstract:

Described in the present invention are compounds of formula (I):



tautomers and pharmaceutical salts thereof,
compositions and formulations containing such

2
compounds, and methods of using and making
such compounds.

Claims: 49

Fig.: 1

(54) Производные хиназолина, используемые при лечении ВИЧ

(57) Реферат:

В настоящем изобретении раскрыты соединения формулы (I):



таутомеры и их фармацевтические соли, композиции и составы, содержащие такие

соединения, а также способы получения и использования этих соединений.

П. формулы: 49

Фиг.: 1

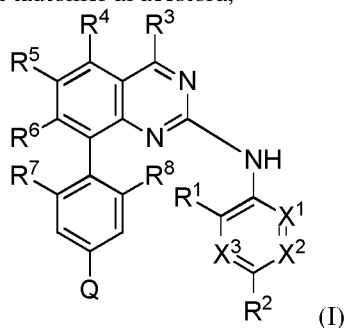
Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Această cerere revendică beneficiul prioritar al cererii de brevet US 62/096,748, depuse la 24 decembrie 2014, a cărei dezvăluire este încorporată în prezentul document prin referință în întregime.

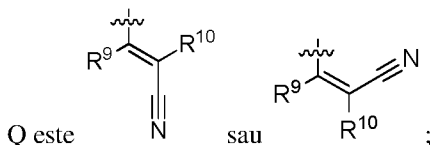
Cu toate că s-au înregistrat progrese în tratarea HIV și SIDA, infecția cu HIV rămâne o problemă globală de sănătate. Ca parte a unor astfel de tratamente, inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (INNRT) au fost utilizați adesea, în special ca parte a schemelor de tratament antiretroviral înalt activ (TARİA). Deși sunt puternice, există dezavantaje pentru multe dintre INNRT-urii cunoscuți, deoarece utilizarea lor a fost asociată cu mutații ale virusului HIV care pot avea drept rezultat rezistență la medicament. Ca atare, rămâne necesitatea dezvoltării în continuare a INNRT-orilor puternici.

15 Sunt descriși în prezentul document compuși cu formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora, compoziții și formulări care conțin astfel de compuși sau sărurile acceptabile farmaceutice ale acestora și procedee de utilizare și de fabricare a acestor compuși sau a sărurilor acceptabile farmaceutice ale acestora.

În anumite variante de realizare, prezenta descriere se referă la compușii cu formula (I) sau la un tautomer al acestora,



in care



X¹, X² și X³ sunt fiecare independent N sau C(R¹¹), cu condiția ca cel mult 2 dintre X¹, X² și X³ să fie N;

25 R¹ este -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

30 R² este -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R³ este -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

35 R⁴ este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 și 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

40 R⁵ este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R⁶ este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆,

cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

5 R^7 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^8 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

10 R^9 este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^{10} este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

15 fiecare R^{11} este independent $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , care pot fi identici sau diferiți, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

20 fiecare R^{12} este independent alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ sau $-NO_2$; în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} și heterocicil cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți selectați dintre halogen, grupările $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ sau $-NO_2$, care pot fi identice sau diferite;

25 fiecare R^a și R^b este independent $-H$, $-NH_2$, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} sau heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{13} , care pot fi identice sau diferite; sau R^a și R^b împreună cu atomii de care aceștia sunt legați formează un heterociclu cu 5-10 membri; și

30 fiecare R^{13} este independent $-CN$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} sau heterocicil cu 5-10 membri;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător acceptabil farmaceutic.

35

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la un articol de fabricație care conține o doză unitară de un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la o metodă de inhibare a revers-transcriptazei la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, subiectului.

40

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la o metodă de tratament sau prevenire a unei infecții HIV la un subiect care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la o metodă de prevenire a infecției HIV la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. În anumite variante de realizare, subiectul este cu risc sporit de a contracta virusul HIV, cum ar fi un subiect care are unul sau mai mulți factori de risc cunoscuți a fi asociați cu contractarea virusului HIV.

45

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la o metodă de tratament sau prevenire a unei infecții HIV la un subiect care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapia medicală.

55 În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei infecții cu virusul HIV la un subiect.

În anumite variante de realizare, descrierea actuală se referă la utilizarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea sau prevenirea unei infecții cu virusul HIV la un subiect.

În prezentul document sunt dezvăluite variante suplimentare de realizare a prezentei invenții.

Figura 1 prezintă rezultatele profilului de rezistență împotriva mutanților RT (revers-transcriptazei) HIV-1 a anumitor compuși.

Descrierea de mai jos se face cu înțelegerea faptului că prezenta descriere trebuie considerată ca o exemplificare a subiectului revendicat și nu intenționează să limiteze revendicările anexate la variantele de realizare specifice ilustrate. Titlurile utilizate în această descriere sunt furnizate pentru ușurință și nu trebuie interpretate ca limitând revendicările în nici un fel. Variantele de realizare ilustrate sub orice titlu pot fi combinate cu variantele de realizare ilustrate sub orice alt titlu.

Cu excepția cazului în care se definește altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați în prezentul document au același înțeles ca cel obișnuit înțeles de un specialist în domeniu. O liniuță în fața sau la capătul unei grupări chimice este o chestiune de conveniență pentru a indica punctul de legare la un fragment parental; grupările chimice pot fi dezvăluite cu sau fără una sau mai multe liniuțe fără a-și pierde sensul obișnuit. O linie ondulată trasă printr-o linie într-o structură chimică sau o linie întreruptă trasă printr-o linie într-o structură chimică indică un punct de legare a unei grupări. O linie întreruptă într-o structură chimică indică o legătură opțională. Un prefix precum „C_{u-v}” sau (C_u-C_v) indică faptul că gruparea următoare are de la u până la v atomi de carbon. De exemplu, „alchil C₁₋₆” indică faptul că gruparea alchil are de la 1 până la 6 atomi de carbon.

Atunci când denumiri comerciale se utilizează în prezentul document, se intenționează să se includă în mod independent denumirea comercială și ingredientul (ingredientele) farmaceutic(e) activ(e) al(ale) produsului de marcă comercială.

Astfel cum sunt utilizate în prezentul document și în revendicările anexate, formele singulare „un” și „o” includ referințe plurale, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar contrariul. Astfel, de exemplu, referința la „compusul” include o multitudine de astfel de compuși și referința la „analiza” include referința la una sau mai multe analize și așa mai departe.

„Alchil” astfel cum este utilizat în prezentul document este o hidrocarbură monovalentă saturată liniară sau ramificată. De exemplu, o grupare alchil poate avea 1 până la 20 atomi de carbon (adică, alchil (C₁₋₂₀)) sau o grupare alchil poate avea 1 până la 10 atomi de carbon (adică alchil (C₁₋₁₀)), sau o grupare alchil are 1 până la 8 atomi de carbon (adică, alchil (C₁₋₈)) sau 1 până la 6 atomi de carbon (adică, alchil C₁₋₆), sau 1 până la 4 atomi de carbon (adică, alchil (C₁₋₄)). Exemplele de grupări alchil includ, dar nu se limitează la, metil (Me, -CH₃), etil (Et, -CH₂CH₃), 1-propil (*n*-Pr, *n*-propil, -CH₂CH₂CH₃) 2-propil (*i*-Pr, *i*-propil, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-butil (*n*-Bu, *n*-butil, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil (*i*-Bu, *i*-butil, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-butil (*s*-Bu, *s*-butil, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-propil (*t*-Bu, *t*-butil, -C(CH₃)₂CH₂CH₃), 1-pentil (*n*-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-butyl(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butyl(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-metil-1-butyl(-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-1-butyl(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentil(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-3-pentil(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2,3-dimetil-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3,3-dimetil-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃) și octil (-CH₂)₇CH₃).

Termenul „aril” astfel cum este utilizat în prezentul document se referă la un inel aromatic carbonic izolat sau la un sistem inelar carbonic condensat multiplu, în care cel puțin unul dintre inele este aromatic. De exemplu, în anumite variante de realizare, o grupare aril are 6 până la 20 atomi de carbon în ciclu, 6 până la 14 atomi de carbon în ciclu sau 6 până la 12 atomi de carbon în ciclu. Arilul include un radical fenil. Arilul include, de asemenea, sisteme inelare condensate multiple (de exemplu, sisteme ciclice cuprinzând 2, 3 sau 4 cicluri) având aproximativ 9 până la 20 atomi de carbon în care cel puțin un inel este aromatic și în care celelalte inele pot fi aromatice sau nearomatice (adică carbociclu). Astfel de sisteme inelare condensate multiple sunt opțional substituie cu una sau mai multe (de exemplu, 1, 2 sau 3) grupări oxo pe orice porțiune carbociclică a sistemului inelar condensat multiplu. Inelele sistemului inelar condensat multiplu pot fi conectate între ele prin legături condensate, spiro și în punte, atunci când acest lucru este permis de cerințele de valență. De asemenea, trebuie să se înțeleagă că atunci când se face referire la un anumit aril cu o arie a atomului (de exemplu, aril cu 6-12 membri), aria atomului este pentru

atomii din ciclu (inelari) totali ai arilului. De exemplu, un aril cu 6 membri ar include fenil și un aril cu 10 membri ar include naftil și

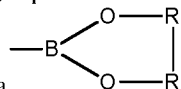
1,2,3,4-tetrahidronaftil. Exemplele nelimitative de grupări aril includ, dar nu se limitează la, fenil, indenil, naftil, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, antracenil și alții asemenea.

- 5 „Arilalchil” se referă la un radical alchil astfel cum s-a definit în prezentul document în care unul dintre atomii de hidrogen legați la un atom de carbon este înlocuit cu un radical aril astfel cum este dezvăluit în prezentul document (adică, un fragment aril-alchil). Gruparea alchil a „arilalchilului” include grupări alchil care au 1 până la 6 atomi de carbon (adică aril (C_1 - C_6)alchil). Grupările arilalchil includ, dar nu sunt limitate la, benzil, 2-feniletan-1-il, 10 1-fenilpropan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il și alții asemenea.

„Acid boric” se referă la gruparea $-B(OH)_2$.

„Ester al acidului boric” se referă la un derivat de ester al unui compus de acid boric. Derivații de ester și acid boric adecvați includ cei cu formula $-B(OR)_2$ unde fiecare R este în mod independent alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril. În plus, cele două grupări R ale

- 15 $-B(OR)_2$ pot fi luate împreună pentru a forma un ester ciclic, de ex. având



structura, în care fiecare R poate fi același sau diferit. Exemplele de ester de acid boric includ esterul pinacolic al acidului boric și esterul catecolic al acidului boric.

- 20 „Cicloalchil” se referă la un inel carbonic saturat sau parțial nesaturat izolat având 3 până la 20 atomi de carbon inelari (de exemplu, cicloalchil C_3 - C_{20}), de exemplu de la 3 la 12 atomi inelari, de exemplu de la 3 la 10 atomi inelari. Termenul „cicloalchil” include, de asemenea, sisteme inelare carbonice saturate și parțial nesaturate, condensate, multiple (de exemplu, sisteme inelare conținând 2, 3 sau 4 inele carbociclice). În mod corespunzător, cicloalchilul include carbocicluri multiciclice, cum ar fi carbocicluri biciclice (de exemplu, carbocicluri biciclice având
- 25 aproximativ 6 până la 12 atomi de carbon inelari, cum ar fi biciclo 3.1.0]hexan și biciclo[2.1.1] 雙補批襉襉襉襉襉 孛約稭稭 cidice (de exemplu carbocicluri triciclice și tetraciclice cuprindând aproximativ 20 atomi de carbon inelari). Inelele unui sistem inelar condensat multiplu pot fi conectate între ele prin legături condensate, spiro și în punte, atunci când cerințele de valență permit acest lucru. Exemple nelimitative de cicloalchil monociclic includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 30 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil și 1-ciclohex-3-enil.

„Halo” sau „halogen” se referă la fluoro, cloro, bromo și iodo.

- Termenul „heteroalchil” astfel cum este utilizat în prezentul document se referă la un alchil astfel cum este definit în prezentul document, în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai alchilului sunt înlocuiți cu un O, S sau NR^q , (sau dacă atomul de carbon care este înlocuit este un carbon terminal cu un OH, SH sau $N(R^q)_2$) în care fiecare R^q este independent H sau 35 (C_1 - C_6)alchil. De exemplu, (C_1 - C_8)heteroalchilul intenționează un heteroalchil în care unul sau mai mulți atomi de carbon ai unui alchil C_1 - C_8 este înlocuit cu un heteroatom (de exemplu O, S, NR^q , OH, SH sau $N(R^q)_2$) care poate fi același sau diferit. Exemplele de heteroalchili includ, dar nu se limitează la, metoximetil, etoximetil, metoxi, 2-hidroxietyl și N,N' -dimetilpropilamină. Un heteroatom al unui heteroalchil poate fi opțional oxidat sau alchilat. Un heteroatom poate fi plasat în orice poziție interioară a grupării heteroalchil sau într-o poziție la care gruparea este legată de restul moleculei. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)$, $-CH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CHCHN(CH_3)CH_3$, $-CH_2NHOCH_3$ și $-CH_2OC(CH_3)_3$.

- 45 Termenul „heteroaril” astfel cum este utilizat în prezentul document se referă la un inel aromatic izolat care are cel puțin un atom altul decât atomul de carbon din inel, în care atomul este selectat din grupul constând din oxigen, azot și sulf; termenul include de asemenea sisteme inelare condensate multiple care au cel puțin un astfel de inel aromatic, ale căror sisteme inelare condensate multiple sunt dezvăluite mai jos. Astfel, termenul include inele aromatice simple de la 50 aproximativ 1 până la 6 atomi de carbon inelari și aproximativ 1-4 heteroatomi inelari selectați din grupul constând din oxigen, azot și sulf în inele. Atomii de sulf și azot pot fi, de asemenea, prezenți într-o formă oxidată, cu condiția ca inelul să fie aromatic. Astfel de inele includ, dar nu se limitează la, piridil, pirimidinil, oxazolil sau furil. Termenul include, de asemenea, sisteme inelare condensate multiple (de exemplu, sisteme inelare cuprinzând 2, 3 sau 4 inele) în care o grupare 55 heteroaril, astfel cum este definită mai sus, poate fi condensată cu unul sau mai multe inele selectate dintre heteroarili (pentru a forma, de exemplu, un naftiridinil, cum ar fi 1,8-naftiridinil), heterocicloalchili (pentru a forma, de exemplu, un 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinil,

cum ar fi 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinil), cicloalchili (pentru a forma, de exemplu, 5,6,7,8-tetrahidrochinolil) și arili (pentru a forma, de exemplu, indazolil) pentru a forma sistemul inelar condensat multiplu. Astfel, un heteroaril (un inel aromatic izolat sau sistem inelar condensat multiplu) are aproximativ 1-20 atomi de carbon inelari și aproximativ 1-6 heteroatomi inelari.

- 5 Astfel de sisteme inelare condensate multiple pot fi opțional substituite cu una sau mai multe (de exemplu, 1, 2, 3 sau 4) grupări oxo pe porțiunile carbociclice sau heterociclice ale inelului condensat. Inelele sistemului inelar condensat multiplu pot fi conectate între ele prin legături condensate, spiro și în punte, atunci când acest lucru este permis de cerințele de valență. Trebuie înțeles că inelele individuale ale sistemului inelar condensat multiplu pot fi conectate în orice
- 10 ordine relativ unul față de celălalt. Este de asemenea de înțeles că punctul de legare al unui sistem inelar condensat multiplu (astfel cum s-a definit mai sus pentru un heteroaril) poate fi în orice poziție a sistemului inelar condensat multiplu incluzând o porțiune heteroaril, heterociclu, aril sau carbociclu a sistemului inelar condensat multiplu și la orice atom adecvat al sistemului inelar condensat multiplu incluzând un atom de carbon și un heteroatom (de exemplu, un azot).
- 15 Exemplele de heteroaril includ, dar nu se limitează la piridil, pirolil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, pirazolil, tienil, indolil, imidazolil, oxazolil, tiazolil, furil, oxadiazolil, tiadiazolil, chinolil, izochinolil, benzotiazolil, benzoxazolil, indazolil, chinoxalil, chinazolil, 5,6,7,8-tetrahidroizochinolil, benzofuranil, benzimidazolil și tianftenil.

- 20 „Heterocicloalchil” sau „heterocicil” astfel cum este utilizat în prezentul document se referă la un inel nearomatic saturat sau parțial nesaturat izolat sau la un sistem inelar multiplu nearomatic care are cel puțin un heteroatom în inel (cel puțin un heteroatom inelar ales dintre oxigen, azot și sulf). Dacă nu se specifică altfel, gruparea heterocicloalchil are de la 5 până la aproximativ 20 atomi inelari, de exemplu de la 5 până la 14 atomi inelari, de exemplu de la 5 până la 10 atomi inelari. Astfel, termenul include inele inele saturate sau parțial nesaturate izolate (de
- 25 exemplu, inele cu 3, 4, 5, 6 sau 7 membri) având de la aproximativ 1 până la 6 atomi de carbon inelari și de la aproximativ 1 până la 3 heteroatomi inelari selectați din grupul constând din oxigen, azot și sulf în inel. Termenul include, de asemenea, inele saturate sau parțial nesaturate izolate (de exemplu inele cu 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri) având de la aproximativ 4 până la 9 atomi de carbon și de la aproximativ 1 până la 3 heteroatomi inelari selectați din grupul constând din oxigen, azot și
- 30 sulf în inel. Inelele sistemului inelar condensat multiplu pot fi conectate unul cu celălalt prin legături condensate, spiro și în punte atunci când acest lucru este permis de cerințele de valență. Grupările heterocicloalchil includ, dar nu se limitează la azetidină, aziridină, imidazolidină, iminooximidazolidină, morfolină, oxiran (epoxid), oxetan, piperazină, piperidină, pirazolidină, piperidină, pirolidină, pirolidinonă, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dihidropiridină,
- 35 tetrahidropiridină, chinuclidină, N-bromopirolidină, N-cloropiperidină și altele asemenea.

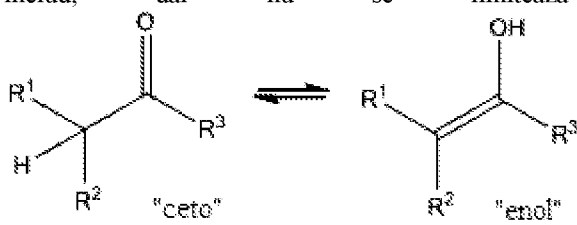
„Hidroxi” sau „hidroxil” se referă la gruparea -OH.

„Oxo” se referă la un oxigen dublu-legat (=O). În compușii în care o grupare oxo este legată la un atom de azot sp^2 , este indicat un N-oxid.

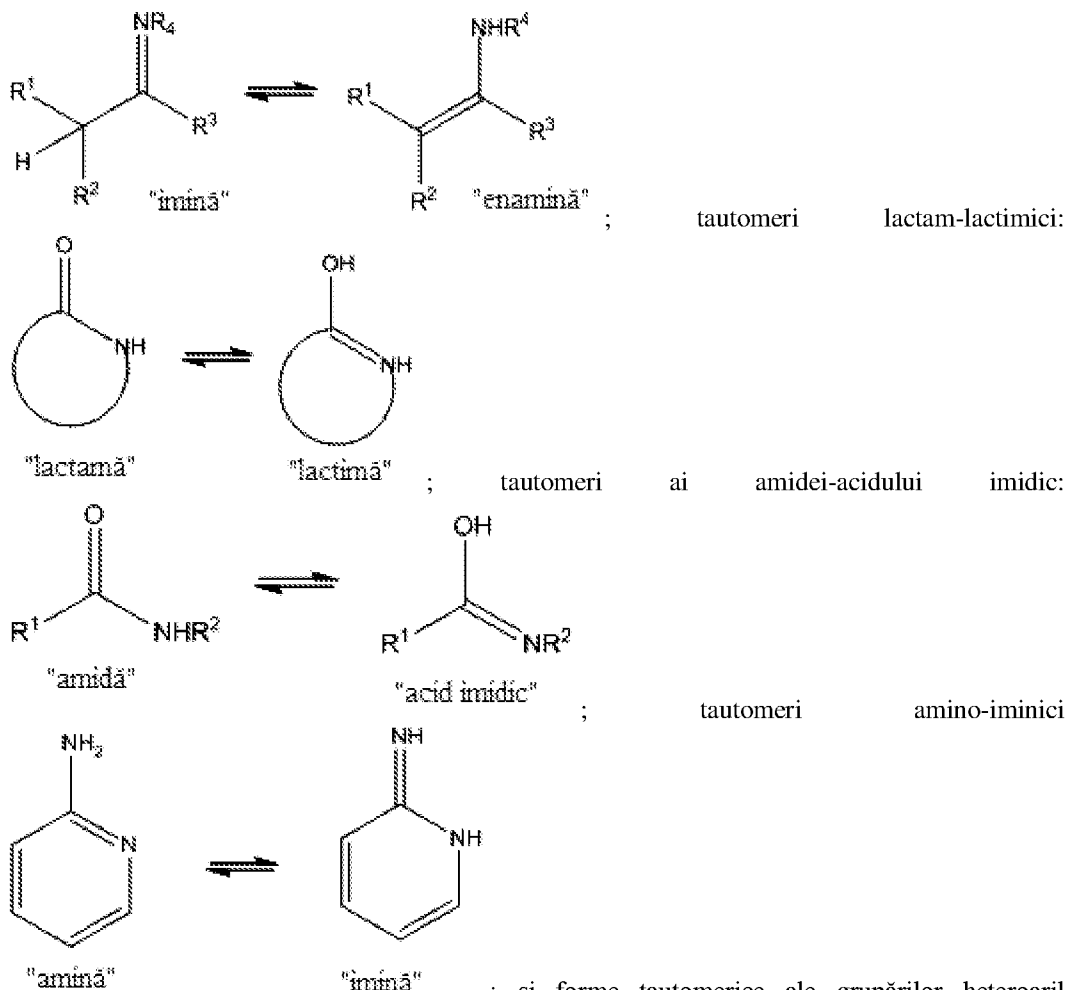
- 40 Se înțelege că pot fi utilizate combinații de grupări chimice și vor fi recunoscute de către persoane de specialitate în domeniu. De exemplu, gruparea „hidroxialchil” se va referi la o grupare hidroxil legată la o grupare alchil.

- Termenii „opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul sau circumstanța dezvăluită ulterior poate, dar nu trebuie să apară și că descrierea include situațiile în care apare
- 45 evenimentul sau circumstanța și cazurile în care acesta nu apare.

- „Tautomerii” astfel cum sunt utilizați în prezentul document se referă la izomeri ai unui compus care diferă unul de celălalt în poziția unui proton și/sau în distribuția electronică. Astfel, se intenționează și se descriu atât tautomerii de migrare a protonilor, cât și tautomerii de valență și se înțelege că pot exista mai mult de doi tautomeri pentru un compus dat. Exemplele de tautomeri
- 50 includ, dar nu se limitează la, tautomeri ceto-enolici:



tautomeri imin-enaminici:



- 5 conținând un atom inelar legat atât la un fragment -NH- al inelului, cât și la un fragment =N- al inelului, cum ar fi prezent în pirazoli, imidazoli, benzimidazoli, triazoli și tetrazoli (vezi, de exemplu, [1], [2]).

Termenul „acceptabil farmaceutic” se referă la compuși, săruri, compoziții, forme medicamentoase și alte materiale care sunt utile în obținerea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizarea farmaceutică veterinară sau umană.

- 10 „Sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare a unui compus care este acceptabilă farmaceutic și care posedă (sau poate fi transformată într-o formă care posedă) activitatea farmacologică dorită a compusului părinte. Astfel de săruri includ săruri de aditie ale acizilor formate cu acizi anorganici, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid nitric, acid fosforic, și alții asemenea; sau formate cu acizi organici, cum ar fi acid acetic, acid benzensulfonic, acid benzoic, acid camforsulfonic, acid citric, acid etansulfonic, acid fumaric, acid glucoheptonic, acid gluconic, acid lactic, acid maleic, acid malonic, acid mandelic, acid metansulfonic, acid 2-naftalensulfonic, acid oleic, acid palmitic, acid propionic, acid stearic, acid succinic, acid tartric, acid p-toluensulfonic, acid trimetilacetic, și alții asemenea, și săruri formate
- 15 atunci când un proton acid prezent în compusul părinte este înlocuit fie cu un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin (de exemplu, sodiu sau potasiu), un ion alcalino-pământos (de exemplu, calciu sau magneziu) sau un ion de aluminiu; sau coordonează cu o bază organică, cum ar fi dietanolamină, trietanolamină, *N*-metilglucamină și altele asemenea. De asemenea, incluse în această definiție sunt sărurile de amoniu și sărurile de amoniu substituite sau cuaternizate. Listele nelimitative reprezentative de săruri acceptabile farmaceutic pot fi găsite în [3], [4], ambele fiind
- 20 încorporate în prezentul document prin referință.

- 25 „Subiect” și „subiecți” se referă la oameni, animale domestice (de exemplu, câini și pisici), animale de fermă (de exemplu, bovine, cabaline, ovine, caprine și porcine), animale de laborator (de exemplu, șoareci, șobolani, hârciogii, cobai, porci, iepuri, câini și maimuțe) și altele asemenea.
- 30

Astfel cum este utilizat în prezentul document, „tratament” sau „tratare” este o abordare pentru obținerea unor rezultate benefice sau dorite. În scopul prezentei descrieri, rezultatele benefice sau dorite includ, dar nu se limitează la, atenuarea unui simptom și/sau diminuarea extinderii unui simptom și/sau prevenirea unei agravări a unui simptom asociat cu o boală sau o stare. Într-o variantă de realizare, „tratamentul” sau „tratarea” include unul sau mai multe dintre următoarele: a) inhibarea bolii sau stării (de exemplu, scăderea unui sau mai multor simptome care rezultă din boală sau stare și/sau diminuarea extinderii bolii sau stării); b) încetinirea sau stoparea dezvoltării unui sau mai multor simptome asociate cu boala sau starea (de exemplu, stabilizarea bolii sau a stării, întârzierea agravării sau progresiei bolii sau stării); și c) ameliorarea bolii sau stării, de exemplu, regresia simptomelor clinice, ameliorarea stării de boală, întârzierea progresiei bolii, creșterea calității vieții și/sau prelungirea supraviețuirii.

Astfel cum este utilizat în prezentul document, „întârzierea” dezvoltării unei boli sau stări înseamnă amânarea, împiedicarea, încetinirea, întârzierea, stabilizarea și/sau frânarea dezvoltării bolii sau stării. Această întârziere poate fi de diferite perioade de timp, în funcție de istoria bolii și/sau de persoana care este tratată. După cum este evident pentru un specialist în domeniu, o întârziere suficientă sau semnificativă poate, de fapt, să includă prevenirea, prin faptul că persoana nu dezvoltă boala sau starea. De exemplu, o metodă care „întârzie” dezvoltarea SIDA este o metodă care reduce probabilitatea de dezvoltare a bolii într-un anumit interval de timp și/sau reduce extinderea bolii într-un anumit interval de timp, comparativ cu neutilizarea metodei. Astfel de comparații se pot baza pe studii clinice, utilizând un număr semnificativ statistic de subiecți. De exemplu, dezvoltarea SIDA poate fi detectată prin metode cunoscute, cum ar fi confirmarea stării HIV+ a individului și evaluarea numărului de celule T ale individului sau a altor indicații privind dezvoltarea SIDA, cum ar fi oboseala extremă, pierderea în greutate, diareea persistentă, febra mare, umflarea ganglionilor limfatici la nivelul gâtului, axilarelor sau inghinalelor sau prezența unei afecțiuni oportune care este cunoscută ca fiind asociată cu SIDA (de exemplu, o afecțiune care, în general, nu este prezentă la persoanele cu sisteme imunitare funcționale, dar care apare la pacienții cu SIDA). Dezvoltarea se poate referi, de asemenea, la progresia bolii care poate fi inițial nedetectabilă și include apariția, recurența și debutul.

Astfel cum este utilizat în prezentul document, termenul „prevenirea” sau „care previne” se referă la un regim care protejează împotriva debutului bolii sau tulburării astfel încât simptomele clinice ale bolii nu se dezvoltă. Astfel, „prevenirea” se referă la administrarea unei terapii (de exemplu, administrarea unei substanțe terapeutice) unui subiect înainte ca semnele bolii să fie detectabile la subiect (de exemplu, administrarea unei substanțe terapeutice la un subiect în absența agentului infecțios detectabil (de exemplu, a virusului) la subiect). Subiectul poate fi o persoană cu risc sporit de a dezvolta boala sau tulburarea, cum ar fi o persoană care are unul sau mai mulți factori de risc cunoscuți a fi asociați cu dezvoltarea sau debutul bolii sau tulburării. Astfel, termenul „care previne infecția HIV” se referă la administrarea la un subiect care nu are o infecție HIV detectabilă a unei substanțe terapeutice anti-HIV. Se înțelege că subiectul terapiei preventive anti-HIV poate fi o persoană cu risc sporit de contractare a virusului HIV.

Astfel cum este utilizat în prezentul document, un individ „cu risc sporit” este un individ care prezintă un risc sporit de a dezvolta o afecțiune care trebuie tratată. Un individ „cu risc sporit” poate sau nu poate avea boală sau stare detectabilă și poate sau nu poate prezenta boală detectabilă înainte de tratamentul prin metodele dezvăluite în prezentul document. „Cu risc sporit” înseamnă că un individ are unul sau mai mulți așa-numiți factori de risc, care sunt parametri măsurabili care se corelează cu dezvoltarea unei boli sau stări și care sunt cunoscuți în domeniu. Un individ care are unul sau mai mulți dintre acești factori de risc are o probabilitate mai mare de a dezvolta boala sau starea decât un individ fără acești factori de risc. De exemplu, indivizii cu risc sporit de SIDA sunt aceia cu HIV.

Astfel cum este utilizat în prezentul document, termenul „cantitate eficientă” se referă la o cantitate care este eficientă pentru a produce răspunsul biologic sau medical dorit, inclusiv cantitatea unui compus care, atunci când este administrat unui subiect pentru tratarea unei boli, este suficientă pentru un astfel de tratament al bolii. Cantitatea eficientă va varia în funcție de compus, de boală și de severitatea acesteia, precum și de vârsta, greutatea etc. a subiectului care urmează a fi tratat. Cantitatea eficientă poate include o serie de cantități. După cum se înțelege în domeniul tehnic, o cantitate eficientă poate fi în una sau mai multe doze, adică poate fi necesară o doză unică sau doze multiple pentru a atinge punctul final de tratament dorit. O cantitate eficientă poate fi luată în considerare în contextul administrării unui sau mai multor agenți terapeutici și un singur agent poate fi considerat a fi administrat într-o cantitate eficientă dacă, împreună cu unul sau mai mulți alți agenți, un rezultat dorit sau benefic poate fi sau este obținut. Dozele adecvate ale

oricăror compuși administrați concomitent pot fi opțional reduse datorită acțiunii combinate (de exemplu, a efectelor aditive sau sinergice) a compușilor.

Cu excepția celor definite în mod expres altfel, prezenta dezvăluire include toți tautomerii compușilor detaiați în prezentul document, chiar dacă numai un tautomer este reprezentat în mod expres (de exemplu, ambele forme tautomerice sunt intenționate și dezvăluite prin prezentarea unei forme tautomerice în care o pereche de doi tautomeri poate exista). De exemplu, dacă se face referire la un compus care conține o lactamă (de exemplu, prin structura sau denumirea chimică), se înțelege că tautomerul lactimic corespunzător este inclus în această descriere și este dezvăluit ca și cum lactima a fost exprimată în mod expres fie singură, fie împreună cu lactama. Dacă pot exista mai mult de doi tautomeri, prezenta descriere include toți acești tautomeri chiar dacă numai o singură formă tautomerică este reprezentată prin denumirea și/sau structura chimică.

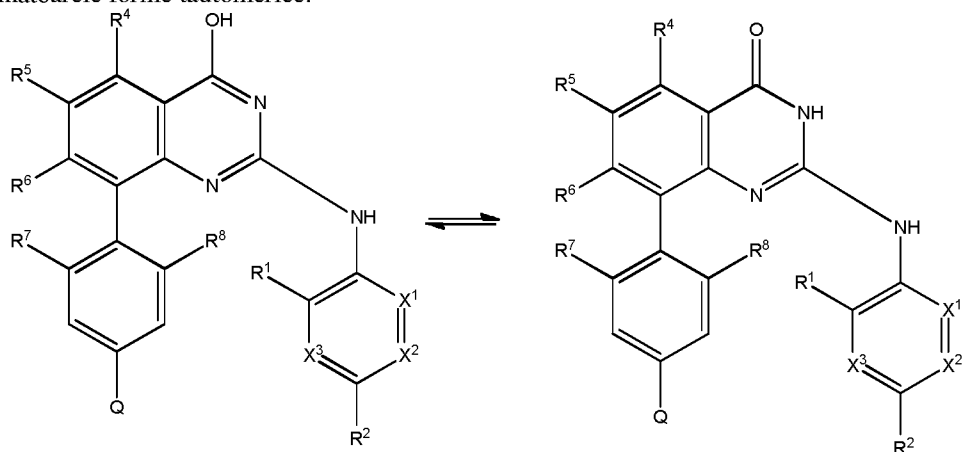
Compozițiile detaliate în prezentul document pot cuprinde un compus al prezentei descrieri într-un amestec racemic sau non-racemic de stereoizomeri sau poate cuprinde un compus al prezentei descrieri ca un izomer substanțial pur. Stereoizomerii includ enantiomerii și diastereomerii. Compușii pot exista în formă stereoizomerică dacă posedă unul sau mai multe centre asimetrice sau o dublă legătură cu substituție asimetrică și, prin urmare, pot fi produși ca stereoizomeri individuali sau ca amestecuri. Dacă nu se indică altfel, descrierea intenționează să includă stereoizomeri individuali, precum și amestecuri. Metodele de determinare a stereochemiei și de separare a stereoizomerilor sunt bine cunoscute în domeniu (vezi, de exemplu, [5]).

Un specialist în domeniu va înțelege că această descriere include de asemenea orice compus dezvăluit în prezentul document care poate fi îmbogățit la oricare sau toți atomii peste rapoartele izotopice care se găsesc în mod natural cu unul sau mai mulți izotopi cum ar fi, dar nelimitându-se la, deuteriu (^2H sau D).

Sunt descriși de asemenea compuși în care de la 1 până la n atomi de hidrogen legați de un atom de carbon pot fi înlocuiți cu un atom de deuteriu sau D, în care n este numărul de atomi de hidrogen din moleculă. După cum se cunoaște din domeniul tehnic, atomul de deuteriu este un izotop non-radioactiv al atomului de hidrogen. Astfel de compuși pot crește rezistența la metabolism și astfel pot fi utili pentru creșterea timpului de înjumătățire a compușilor atunci când sunt administrați unui mamifer. Vezi, de exemplu, [6]. Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniul tehnic, de exemplu prin utilizarea materiilor prime inițiale în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii cu o formulă dată, descriși în prezentul document, cuprind compusul dezvăluit și toate sărurile acceptabile farmaceutic, esterii, stereoizomerii, tautomerii, precursorii, solvații și formele deuterate ale acestora, dacă nu se specifică altfel.

În funcție de substituenții particulari, compușii cu formula I pot exista în forme tautomerice. Se înțelege că pot exista două sau mai multe forme tautomerice pentru o structură dată a compusului. De exemplu, un compus cu formula I (în care R^3 este -OH) poate exista în cel puțin următoarele forme tautomerice:



După cum se înțelege de către specialiștii în domeniu, pot exista și alte forme tautomerice și sunt intenționate să fie cuprinse de către compușii cu formula I. Unele descrieri din prezentul document se referă expres la „tautomerii acestora”, dar se înțelege că, chiar în absența unui astfel de limbaj, se intenționează și se descriu tautomeri. În plus, se înțelege că compușii cu formula I pot trece între diferite forme tautomerice sau există în diferite rapoarte ale fiecărei forme bazate pe mediul particular al compusului.

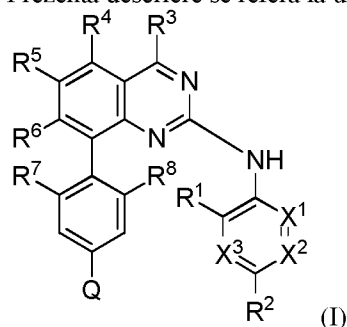
Compușii dezvăluți în prezentul document pot conține centre chirale, care pot fi fie din configurația (*R*) sau (*S*), fie care pot cuprinde un amestec al acestora. În consecință, prezenta dezvăluire include stereoisomerii compușilor descriși în prezentul document, dacă este cazul, fie individual, fie amestecați în orice proporții. Stereoizomerii pot include, dar nu se limitează la,

enantiomeri, diastereomeri, amestecuri racemice și combinații ale acestora. Astfel de stereoisomeri pot fi preparați și separați folosind tehnici convenționale, fie prin reacția materiilor prime inițiale enantiomerice, fie prin separarea izomerilor compușilor prezentei descrieri.

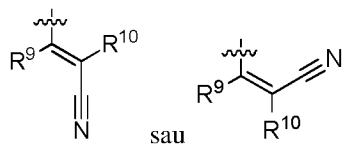
Compușii prezentei descrieri pot fi compuși conform formulei (I) cu unul sau mai multe centre chirale, care pot fi fie din configurația (*R*) sau (*S*), fie care pot cuprinde un amestec al acestora.

Prezenta descriere include ambele amestecuri racemice ale unui compus cu formula I și izomerii izolați cu formula (I) sau orice variație a acestora. Atunci când mai mult de un centru chiral este prezent într-un compus din prezenta dezvăluire, unele, nici unul sau toate centrele chirale pot fi îmbogățite enantiomeric. Astfel, amestecurile unui compus cu formula (I) pot fi racemice față de unul sau mai multe centre chirale și/sau îmbogățite enantiomeric față de unul sau mai multe centre chirale.

Prezenta descriere se referă la un compus cu formula (I)



in care



Q este

X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare independent N sau C(R^{11}), cu condiția ca cel mult 2 dintre X^1 , X^2 și X^3 să fie N;

R^1 este -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^2 este -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^3 este -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^4 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^5 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^7 este alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂, in care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^8 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

5 R^9 este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^{10} este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

10 fiecare R^{11} este independent $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , care pot fi identici sau diferiți, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

15 fiecare R^{12} este independent alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ sau $-NO_2$; în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} și heterocicil cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți selectați dintre halogen, grupările $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ și $-NO_2$, care pot fi identice sau diferite;

20 fiecare R^a și R^b este independent $-H$, $-NH_2$, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} sau heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{13} , care pot fi identice sau diferite; sau R^a și R^b împreună cu atomii de care aceștia sunt legați formează un heterociclu cu 5-10 membri; și

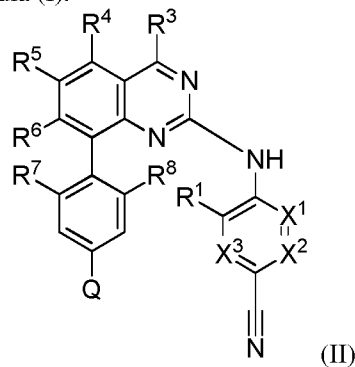
25 fiecare R^{13} este independent $-CN$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} sau heterocicil cu 5-10 membri;

sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

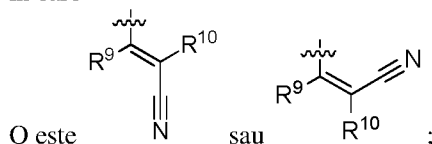
În anumite variante de realizare în formula (I), R^2 este $-H$, $-CN$, $-OR^a$ sau alchil C_{1-6} .

În anumite variante de realizare în formula (I), R^2 este $-CN$.

30 Într-o variantă, prezenta descriere se referă la compuși cu formula (II), care sunt compuși cu formula (I):



în care



35 X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare independent N sau $C(R^{11})$, cu condiția ca cel mult 2 dintre X^1 , X^2 și X^3 să fie N;

R^1 este $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen sau alchil C_{1-6} , în care alchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

40 R^3 este $-H$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, alchil C_{1-6} , sau heteroalchil C_{1-6} , în care fiecare alchil C_{1-6} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^4 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, alchil C_{1-6} sau heteroalchil C_{1-6} , în care fiecare alchil C_{1-6} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^5 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

5 R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^7 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂, în care fiecare alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

10 R^8 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂, în care fiecare alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^9 este -H sau alchil C₁₋₆, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

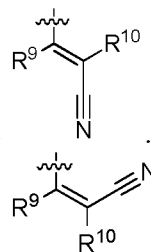
R^{10} este -H sau alchil C₁₋₆, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

15 fiecare R¹¹ este independent -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen sau alchil C₁₋₆, care pot fi identici sau diferiți, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

20 fiecare R¹² este independent alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterocicil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN sau -NO₂; în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆ și heterocicil cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți selectați dintre halogen, grupările -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN și -NO₂, care pot fi identice sau diferite;

25 fiecare R^a și R^b este independent -H, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterocicil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterocicil cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹³, care pot fi identice sau diferite; sau R^a și R^b împreună cu atomii de care aceștia sunt legați formează un heterociclu cu 5-10 membri; și
30 fiecare R¹³ este independent -CN, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆ sau heterocicil cu 5-10 membri;

sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.



În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), Q este

35 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), Q este
În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X¹, X² și X³ sunt fiecare independent N sau C(R¹¹), în care 2 dintre X¹, X² și X³ sunt N. În anumite variante de realizare, X¹, X² și X³ sunt fiecare independent N sau C(R¹¹), în care unul dintre X¹, X² și X³ este N. În anumite variante de realizare, X¹, X² și X³ sunt fiecare independent N sau C(R¹¹), în care nici unul dintre X¹, X² și X³ nu este N.

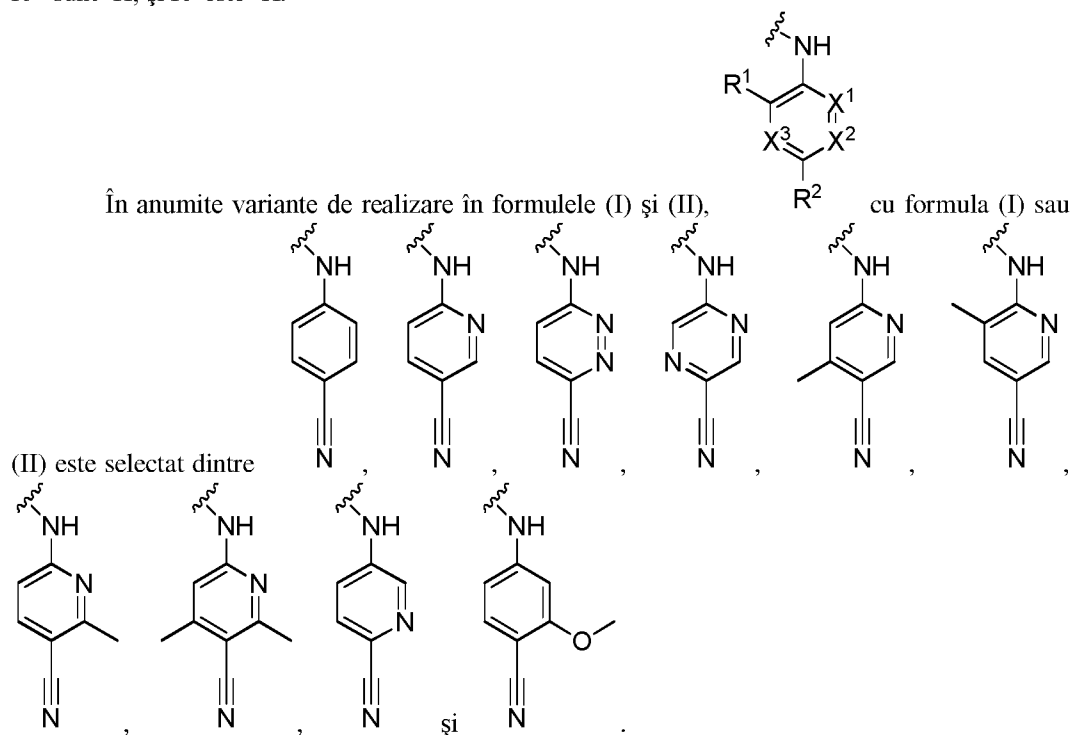
40 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X¹, X² și X³ sunt fiecare independent N sau C(R¹¹). În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X¹, X² și X³ sunt fiecare CH. În anumite variante de realizare, X¹ este N; X² este C(R¹¹); și X³ este C(R¹¹). În anumite variante de realizare, X¹ este N; X² este CH; și X³ este CH.

45 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X¹ este N; X² este N; și X³ este C(R¹¹). În anumite variante de realizare, X¹ este N; X² este C(R¹¹); și X³ este N. În anumite variante de realizare, X¹ este C(R¹¹); X² este N; și X³ este C(R¹¹).

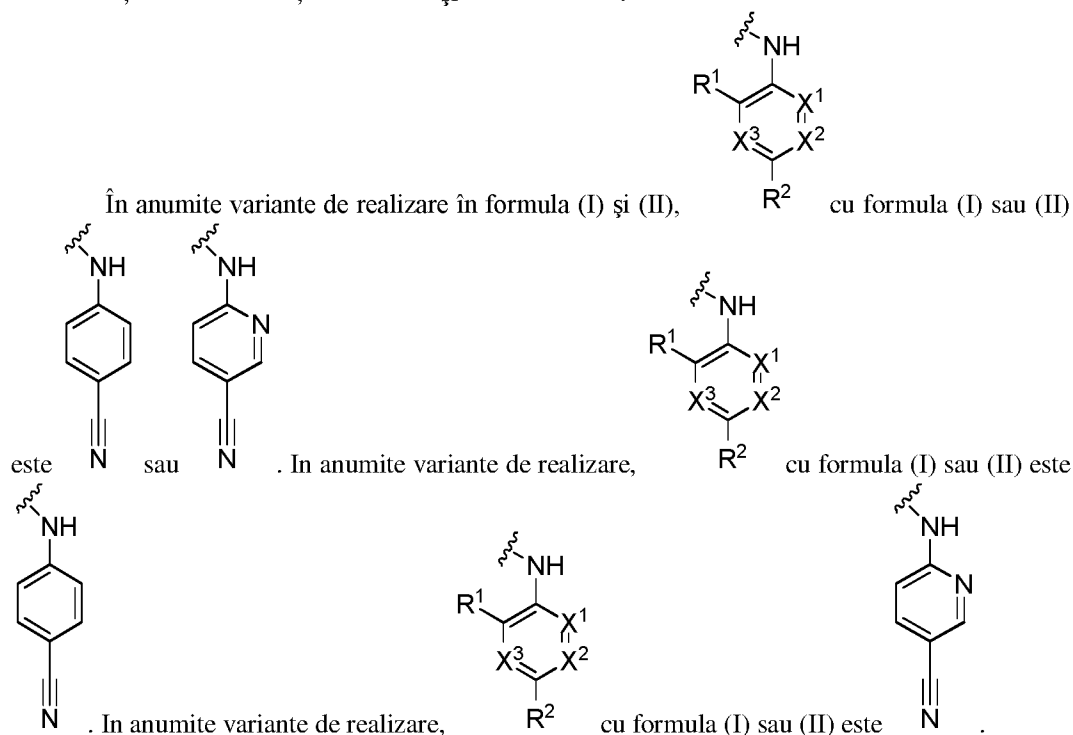
În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R¹ este -H sau alchil C₁₋₆. În anumite variante de realizare, R¹ este -H. În anumite variante de realizare, R¹ este alchil C₁₋₆. În anumite variante de realizare, R¹ este metil.

50 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X¹, X² și X³ sunt C(R¹¹); fiecare R¹¹ sunt selectați independent dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆; și R¹ este selectat dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆. În anumite variante de realizare, X¹, X² și X³ sunt C(R¹¹); fiecare R¹¹ sunt -H; și R¹ este -H.

- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), X^1 este N; X^2 este $C(R^{11})$; și X^3 este $C(R^{11})$; fiecare R^{11} sunt selectați independent dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆; și R¹ este selectat dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆. În anumite variante de realizare, X^1 este N; X^2 este $C(R^{11})$; și X^3 este $C(R^{11})$; fiecare R^{11} sunt -H; și R¹ este selectat dintre -H și alchil C₁₋₆. În anumite variante de realizare, X^1 este N; X^2 este $C(R^{11})$; și X^3 este $C(R^{11})$; fiecare R¹¹ sunt -H; și R¹ este -H.

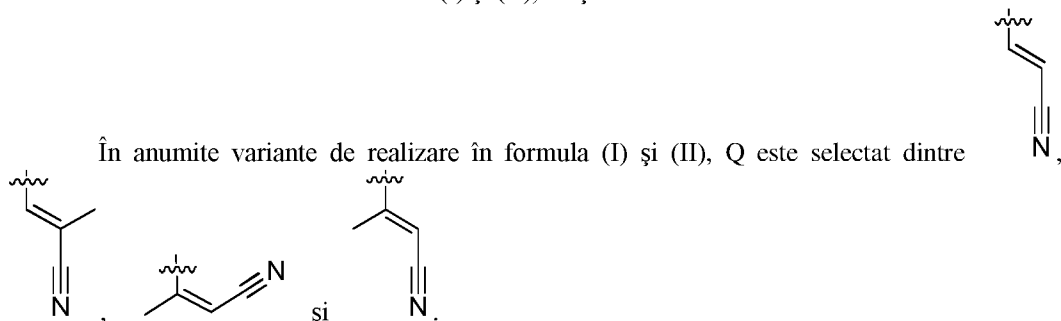


- 10 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II),



- 15 În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R³ este -NR^aR^b sau -OR^a. În anumite variante de realizare, R³ este -NH₂ sau -OH.

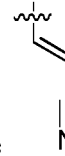
- In anumite variante de realizare, R^3 este $-NR^aR^b$. In anumite variante de realizare, R^3 este $-NR^aR^b$, in care fiecare R^a și R^b este independent -H sau alchil C_{1-6} , in care alchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{13} . In anumite variante de realizare, R^3 este $-NR^aR^b$, în care fiecare R^a și R^b este independent -H sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^3 este $-NR^aR^b$, in care fiecare R^a și R^b este independent -H, metil, butil sau ciclopropilmetil. In anumite variante de realizare, R^3 este $-NH_2$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^3 este $-OR^a$. In anumite variante de realizare, R^3 este $-OH$.
- In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^3 este $-H$. In anumite variante de realizare, R^3 este $-NHC(O)NR^aR^b$. In anumite variante de realizare, R^3 este $-NHC(O)NH_2$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^4 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^4 este $-H$ sau $-OR^a$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^5 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^5 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} .
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^6 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare in formula (I) și (II), R^6 este $-H$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), doi dintre R^4 , R^5 și R^6 sunt $-H$ și unul dintre R^4 , R^5 și R^6 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, doi dintre R^4 , R^5 și R^6 sunt $-H$ și unul dintre R^4 , R^5 și R^6 este $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-NR^aR^b$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, doi dintre R^4 , R^5 și R^6 sunt $-H$ și unul dintre R^4 , R^5 și R^6 este $-H$, $-OCH_3$, halogen, $-NO_2$, $-NH_2$ sau metil.
- In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^4 , R^5 și R^6 sunt $-H$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^7 este alchil C_{1-6} , heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$. In anumite variante de realizare, R^7 este alchil C_{1-6} , halogen sau $-OR^a$.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^8 este alchil C_{1-6} , heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$. In anumite variante de realizare, R^8 este alchil C_{1-6} , halogen sau $-OR^a$.
- In anumite variante de realizare in formula (I) și (II), R^7 și R^8 sunt aceiași și sunt selectați dintre alchil C_{1-6} , heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ și $-NO_2$. In anumite variante de realizare, R^7 și R^8 sunt aceiași și sunt selectați dintre alchil C_{1-6} , halogen sau $-OR^a$.
- In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^7 și R^8 sunt alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^7 și R^8 sunt metil.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^7 și R^8 sunt $-OR^a$. In anumite variante de realizare, R^7 și R^8 sunt $-OCH_3$.
- In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^7 și R^8 sunt halogen. In anumite variante de realizare, R^7 și R^8 sunt fluoro.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^9 este $-H$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^9 este $-H$ sau metil.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^{10} este $-H$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^{10} este $-H$ sau metil.
- În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^9 este $-H$ sau alchil C_{1-6} ; și R^{10} este $-H$ sau alchil C_{1-6} . In anumite variante de realizare, R^9 este $-H$ sau metil; și R^{10} este $-H$ sau metil. In anumite variante de realizare în formula (I) și (II), R^9 și R^{10} sunt $-H$.



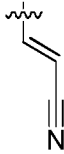


În anumite variante de realizare în formula (I) și (II), Q este

Se înțelege că orice variabilă pentru Q cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod



specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), Q este și R^3 este



5 -NH₂. Într-o altă variantă, Q este și R^3 este -OH.

Se înțelege că orice variabilă pentru R^7 cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), R^7 este metil și R^3 este -NH₂. Într-o altă variantă, R^7 este metil și R^3 este -OH.

10 Se înțelege că orice variabilă pentru R^8 cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), R^8 este metil și R^3 este -NH₂. Într-o altă variantă, R^8 este metil și R^3 este -OH.

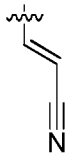
15 Se înțelege că orice variabilă pentru R^4 , R^5 și R^6 cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), R^4 , R^5 și R^6 sunt fiecare -H; și R^3 este -NH₂. Într-o altă variantă, R^4 , R^5 și R^6 sunt fiecare -H; și R^3 este -OH.

20 Se înțelege că orice variabilă pentru X^1 , X^2 și X^3 cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare CH; și R^3 este -NH₂. Într-o variantă cu formula (I) și (II), X^1 este N; X^2 este CH; și X^3 este CH; și R^3 este -NH₂. Într-o altă variantă, X^1 este N; X^2 este CH; și X^3 este CH; și R^3 este -OH. Într-o altă variantă, X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare CH; și R^3 este -OH.

25 Se înțelege că orice variabilă pentru R^1 cu formula (I) și (II) poate fi combinată cu orice variabilă a R^3 în formula (I) și (II), aceeași ca și când fiecare combinație a fost listată în mod specific și individual. De exemplu, într-o variantă cu formula (I) și (II), R^1 este hidrogen și R^3 este -NH₂. Într-o altă variantă, R^1 este hidrogen și R^3 este -OH.

În anumite variante de realizare cu formula (I) și (II), în care R^3 este -NH₂, compușii pot avea oricare dintre una sau mai multe dintre următoarele caracteristici structurale:

- 30 a) X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare CH;
b) R^7 este metil;
c) R^8 este metil;

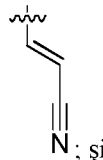


- d) Q este N; și
e) R^4 , R^5 și R^6 sunt fiecare -H.

35 Într-o variantă, compușii se conformează cel puțin uneia din caracteristicile (a)-(e). Într-o altă variantă, compușii se conformează la două sau mai multe (și în anumite variante, toate) caracteristicile (a)-(e). Într-o variantă particulară, compușii se conformează caracteristicii (a). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a), (b) și (c). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a) și (d). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a) și (e).

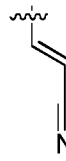
40 În anumite variante de realizare cu formula (I) și (II), în care R^3 este -OH, compușii pot avea oricare dintre una sau mai multe dintre următoarele caracteristici structurale:

- a) X^1 este N; X^2 este CH; și X^3 este CH;
 b) R^7 este metil;
 c) R^8 este metil;



- 5 d) Q este
 e) R^4 , R^5 și R^6 sunt fiecare-H.

- Intr-o variantă, compușii se conformează cel puțin uneia dintre caracteristicile (a)-(e).
 Intr-o altă variantă, compușii se conformează la două sau mai multe (și în anumite variante, toate) caracteristici (a)-(e). Intr-o variantă specială, compușii se conformează caracteristicii (a). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a), (b) și (c). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a) și (d). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a) și (e).

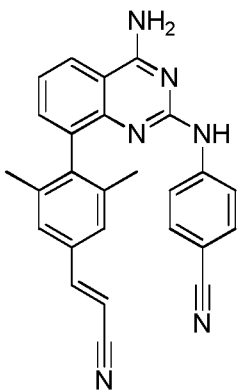
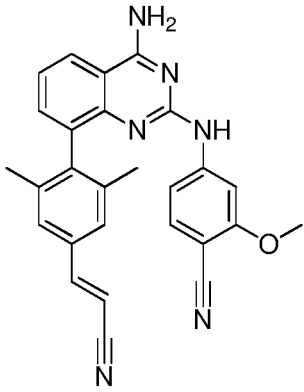
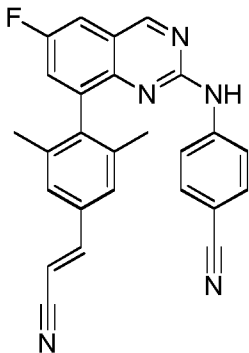
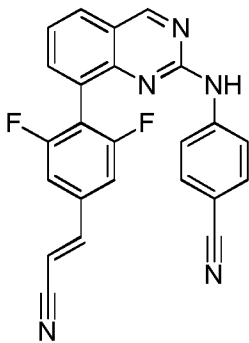


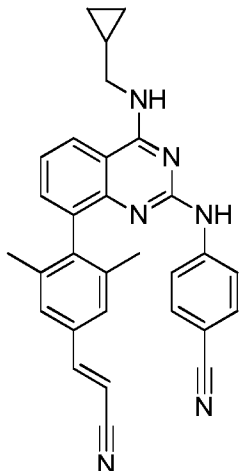
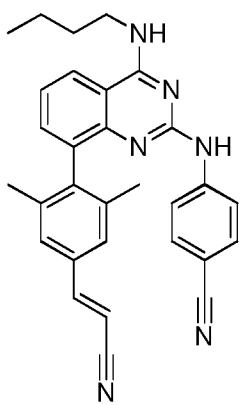
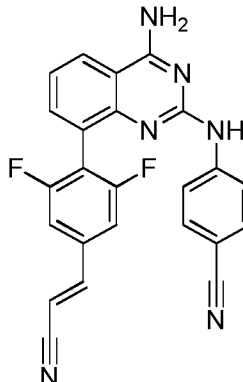
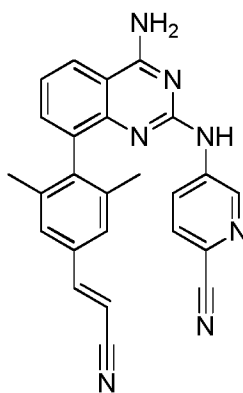
- În anumite variante de realizare cu formula (I) și (II), în care Q este
 avea oricare dintre una sau mai multe dintre următoarele caracteristici structurale:
 15 a) X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare CH sau X^1 este N; X^2 este CH; și X^3 este CH;
 b) R^3 este $-NH_2$ sau $-OH$;
 c) R^7 și R^8 sunt metil;
 d) R^4 , R^5 și R^6 sunt fiecare-H.

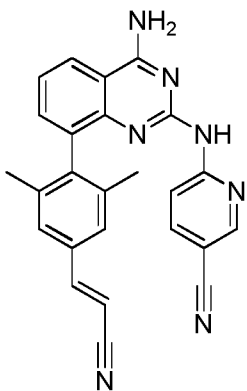
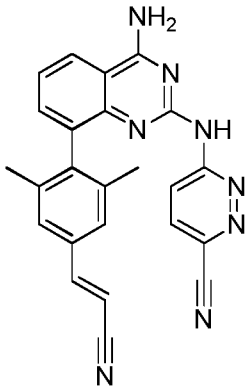
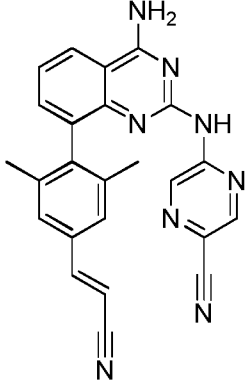
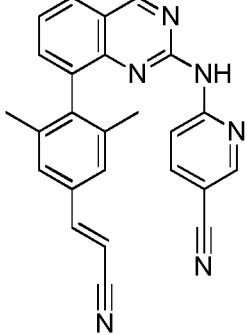
- Intr-o variantă, compușii se conformează cel puțin uneia din caracteristicile (a)-(d). Intr-o altă variantă, compușii se conformează la două sau mai multe (și în anumite variante, toate) caracteristici (a)-(d). Intr-o variantă specială, compușii se conformează caracteristicii (a). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a) și (b). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a), (b) și (c). Într-o altă variantă, compușii se conformează caracteristicilor (a), (b) și (d).

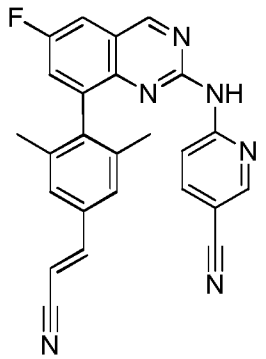
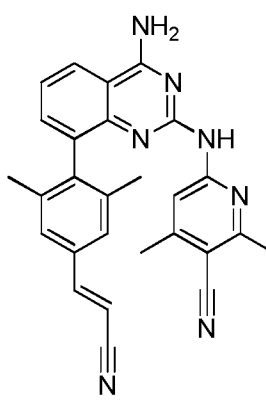
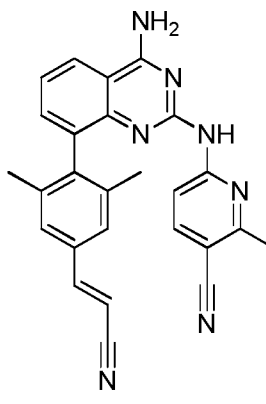
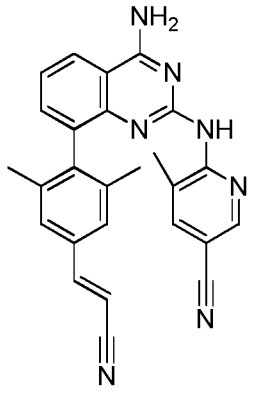
- Prezenta descriere se referă la următorii compuși sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

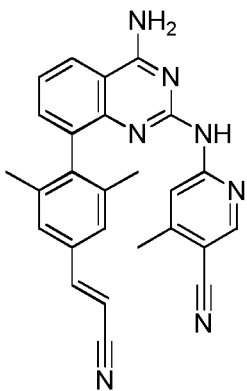
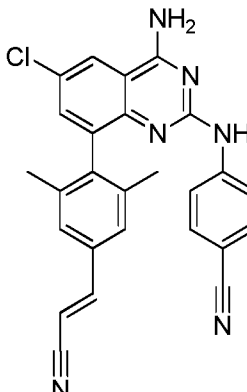
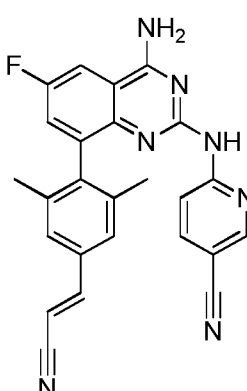
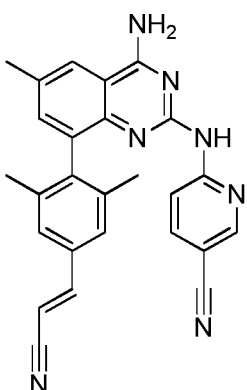
Structura	Compusul ID
	1

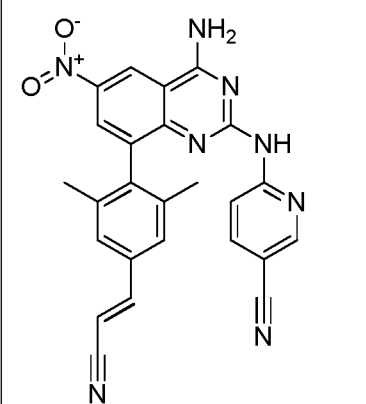
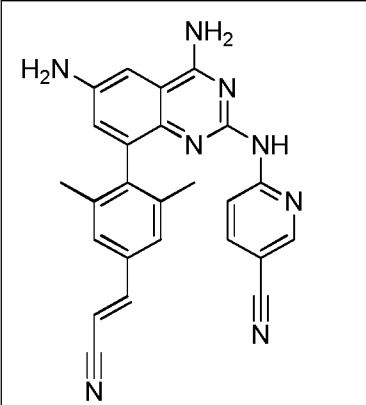
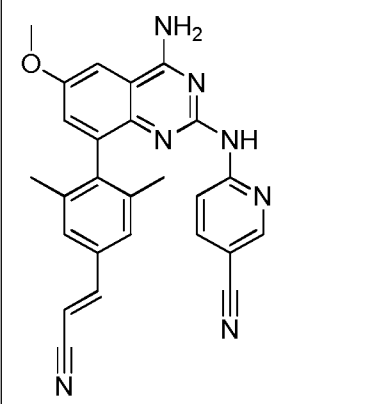
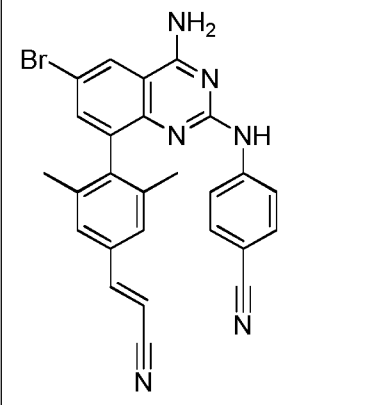
	2
	3
	4
	5

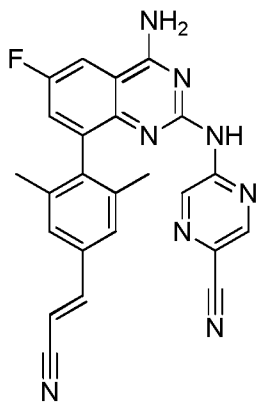
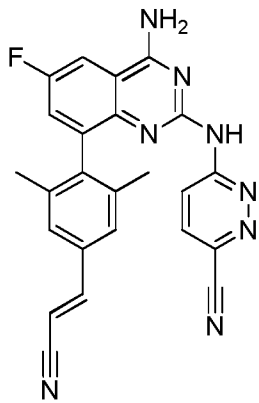
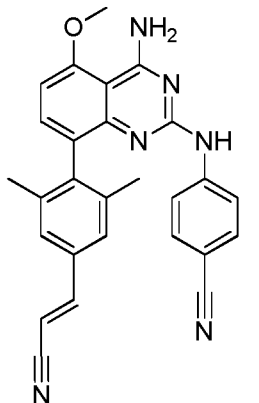
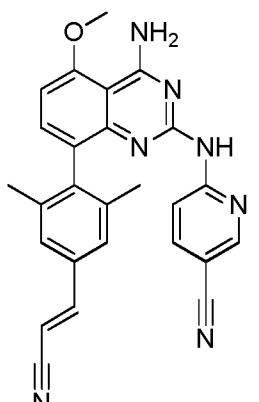
	6
	7
	8
	9

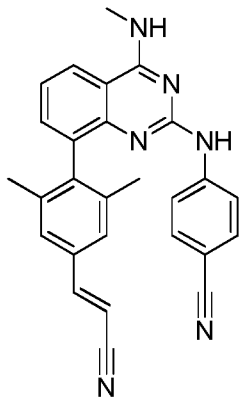
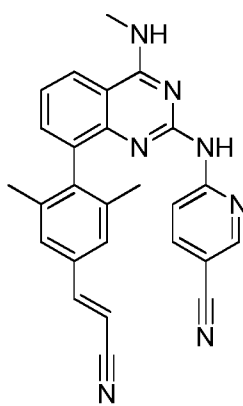
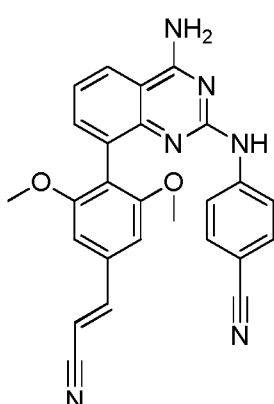
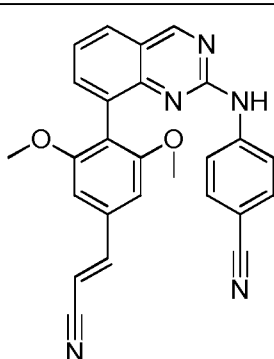
	10
	11
	12
	13

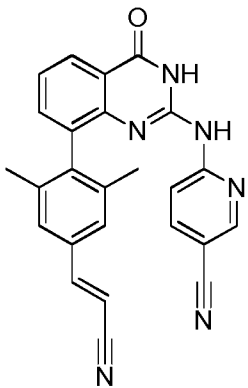
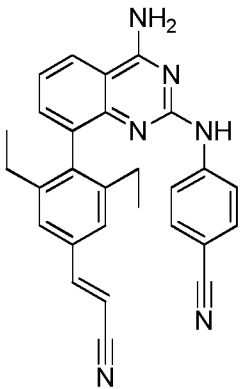
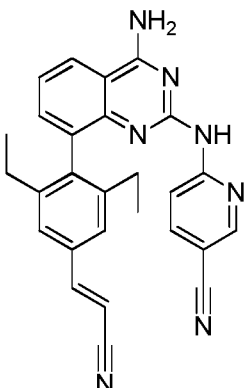
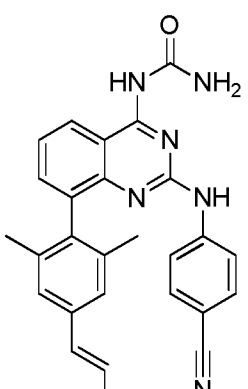
	14
	15
	16
	17

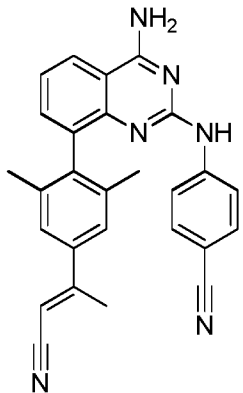
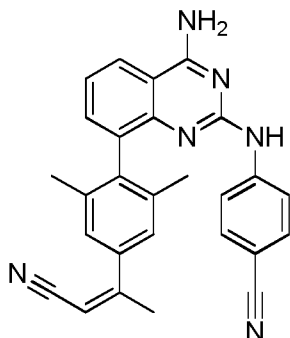
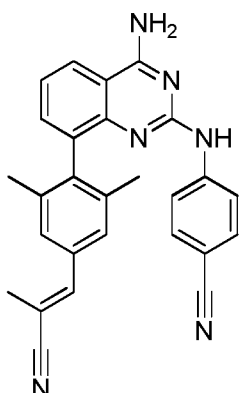
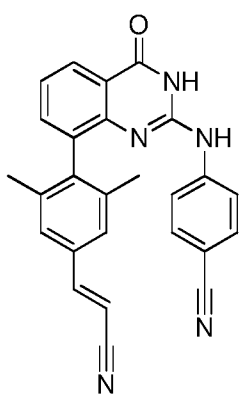
	18
	19
	20
	21

	22
	23
	24
	25

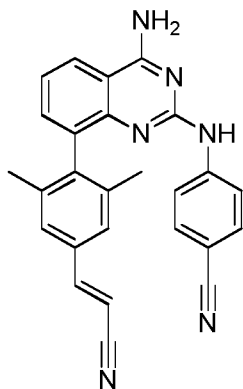
	26
	27
	28
	29

	30
	31
	32
	33

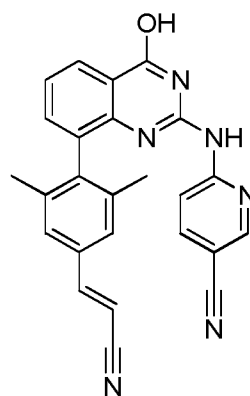
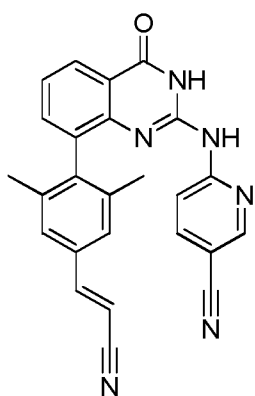
	34
	35
	36
	37

	38
	39
	40
	41

Prezenta descriere se referă la următorul compus sau la un tautomer sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



Prezenta descriere se referă la următorul compus sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



5

, și la tautomerii acestora cum ar fi

Compoziții farmaceutice

Compozițiile farmaceutice care conțin compușii descriși în prezentul document sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi produși cu purtători convenționali (de exemplu, ingredient inactiv sau excipient) care pot fi selectați în conformitate cu practica obișnuită. Tabletele pot conține excipienți, inclusiv agenți de alunecare, umpluturi, lianți și alții asemenea. Compozițiile apoase pot fi preparate în formă sterilă și, atunci când sunt destinate pentru eliberare prin administrare orală, în general, pot fi izotonice. Toate compozițiile pot conține eventual excipienți, cum ar fi cei expuși în [Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986]. Excipienții pot include acid ascorbic și alți antioxidanți, agenți de chelare cum ar fi EDTA, carbohidrați cum ar fi dextrină, hidroxialchilceluloză, hidroxialchilmetilceluloză, acid stearic și alții asemenea. În anumite variante de realizare, compoziția se referă la o formă medicamentoasă solidă, inclusiv o formă medicamentoasă orală solidă. PH-ul compoziției poate varia de la aproximativ 3 la aproximativ 11, dar este de obicei de la 7 la 10.

Deși este posibil ca ingredientele active să fie administrate singure, poate fi preferabilă prezentarea lor ca și compoziții farmaceutice. Compozițiile, atât pentru uz veterinar, cât și pentru uz uman, conțin cel puțin un compus cu formula (I), împreună cu unul sau mai mulți purtători acceptabili și, opțional, cu alte ingrediente terapeutice. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică conține un compus cu formula (I) sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, un purtător acceptabil farmaceutic și un alt ingredient terapeutic. Purtătorul (purtătorii) este (sunt) „acceptabil(i)” în sensul de a fi compatibil cu celelalte ingrediente ale compoziției și fiziologic inofensiv față de destinatarul acesteia.

Compozițiile includ acelea adecvate pentru diferite căi de administrare, inclusiv administrarea orală. Compozițiile pot fi prezentate convenabil sub formă medicamentoasă unitară și pot fi preparate prin oricare dintre metodele bine cunoscute în domeniul farmaciei. Astfel de metode includ etapa de asociere a ingredientului activ (de exemplu, un compus cu formula (I) sau o sare farmaceutică a acestuia) cu unul sau mai multe ingrediente inactive (de exemplu, un purtător, excipient farmaceutic etc.). Compozițiile pot fi preparate prin asamblarea uniformă și intimă a ingredientului activ cu purtători lichizi sau purtători solizi fin divizați sau ambii și apoi,

35

dacă este necesar, formarea produsului. Tehnicile și formulările sunt în general găsite în [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006].

5 Compozițiile dezvăluite în prezentul document care sunt adecvate pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități discrete (o formă medicamentoasă unitară) inclusiv, dar fără a se limita la, capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ.

10 Compozițiile farmaceutice dezvăluite în prezentul document conțin unul sau mai mulți compuși dezvăluiți în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, împreună cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți acceptabili farmaceutic și, opțional, cu alți agenți terapeutici. Compozițiile farmaceutice care conțin ingredientul activ pot fi în orice formă potrivită pentru metoda de administrare dorită. Atunci când se utilizează pentru administrare orală se pot prepara tablete, pilule, pastile, suspensii apoase sau uleioase, pulberi sau granule dispersabile, emulsii, capsule tari sau moi, siropuri sau elixiruri. Compozițiile destinate utilizării orale pot fi 15 preparate conform oricărei metode cunoscute în stadiul tehnicii pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice și astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți agenți, inclusiv agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare, pentru a asigura un preparat gustos. Sunt acceptabile tabletele conținând ingredientul activ în amestec cu un excipient acceptabil farmaceutic netoxic care sunt adecvate pentru fabricarea tabletelor. Acești excipienți pot fi, de exemplu, diluanți inerti, cum ar fi carbonat de calciu sau sodiu, lactoză, lactoză monohidrat, 20 croscarmeloză sodică, povidonă, fosfat de calciu sau sodiu; agenți de granulare și dezintegrare, cum ar fi amidon de porumb sau acid alginic; agenți de legare, cum ar fi celuloză, celuloză microcristalină, amidon, gelatină sau acacia; și agenți de lubrifiere, cum ar fi stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Tabletele pot fi neacoperite sau pot fi acoperite prin tehnici cunoscute, 25 inclusiv microîncapsulare pentru a întârzia dezintegrarea și adsorbția în tractul gastrointestinal și, astfel, a asigura o acțiune prelungită pe o perioadă mai lungă. De exemplu, poate fi utilizat un material cu întârziere în timp, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril singur sau cu o ceară.

30 Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu ingrediente inactive pentru a produce o formă medicamentoasă poate varia în funcție de subiectul de tratament intenționat și de modul particular de administrare. De exemplu, în unele variante de realizare, o formă medicamentoasă pentru administrarea orală la oameni poate conține aproximativ 1 până la 1000 mg de material activ formulat cu o cantitate adecvată și convenabilă de material purtător (de exemplu, ingredient inactiv sau excipient). În anumite variante de realizare, materialul purtător 35 variază de la aproximativ 5 la aproximativ 95% din compozițiile totale (masă:masă).

Trebuie înțeles că, în afară de ingredientele menționate mai sus, compozițiile din aceste variante de realizare a invenției pot include și alți agenți convenționali în domeniu având în vedere tipul de compoziție în cauză, de exemplu, aceia adecvați pentru administrarea orală pot include agenți de aromatizare.

40 În anumite variante de realizare, o compoziție care conține un ingredient activ dezvăluit în prezentul document (un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia) într-o singură variație nu conține un agent care afectează viteza la care ingredientul activ este metabolizat. Astfel, se înțelege că compozițiile care conțin un compus cu formula (I) în anumite variante de realizare nu conțin un agent care ar afecta (de exemplu, ar încetini, împiedica sau 45 întârzia) metabolizarea unui compus cu formula (I) sau a oricărui alt ingredient activ administrat separat, secvențial sau simultan cu un compus cu formula (I). De asemenea, se înțelege că oricare dintre metodele, trusele, articolele de fabricație și altele asemenea dezvăluite în detaliu în anumite variante de realizare nu conțin un agent care ar afecta (de exemplu, ar încetini, împiedica sau întârzia) metabolizarea unui compus cu formula (I) sau a oricărui alt ingredient activ administrat 50 separat, secvențial sau simultan cu un compus cu formula (I).

Metode de utilizare

Prezenta invenție se referă la o metodă de inhibare a revers-transcriptazei HIV la un individ care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la individ. În anumite variante de realizare, individul 55 care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV, dar care nu a dezvoltat SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de aceasta este un individ cu risc sporit de a dezvolta SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV și care a dezvoltat SIDA. În anumite variante de realizare ale

metodelor dezvoltate în prezentul document, un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este administrat individului separat, secvențial sau simultan cu un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, cum ar fi compuși inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai polimerizării capsidei și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții virale HIV la un individ (de exemplu, un om), care cuprinde administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată o metodă de inhibare a replicării virusului HIV, de tratament al SIDA sau se întârziează debutul SIDA la un individ (de exemplu, un om), care cuprinde administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, individului respectiv.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată o metodă de prevenire a unei infecții HIV la un individ (de exemplu, un om), care cuprinde administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. În anumite variante de realizare, individul este expus riscului sporit de contractare a virusului HIV, cum ar fi un individ care are unul sau mai mulți factori de risc cunoscuți a fi asociați cu contractarea virusului HIV.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată o metodă de tratament al unei infecții HIV la un individ (de exemplu, un om), care cuprinde administrarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată o metodă de tratament al unei infecții HIV la un individ (de exemplu, un om), cuprinzând administrarea la individul care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați din grupul constând din compuși inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integrazei HIV, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai polimerizării capsidei și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, este dezvoltat un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în terapia medicală a unei infecții virale HIV (de exemplu, HIV-1 sau replicarea virusului HIV (de exemplu, HIV-1) sau SIDA, sau întârzierea debutului SIDA la un individ (de exemplu, un om)).

În anumite variante de realizare, este dezvoltat un compus cu oricare dintre formulele (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei infecții virale HIV sau replicarea virusului HIV sau SIDA, sau întârzierea debutului SIDA la un individ (de exemplu, un om). O variantă de realizare se referă la un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al infecției HIV sau SIDA, sau pentru utilizare în tratamentul terapeutic sau întârzierea debutului SIDA.

În anumite variante de realizare, este dezvoltată utilizarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru o infecție cu virus HIV la un individ (de exemplu, un om). În anumite variante de realizare, este dezvoltat un compus cu oricare dintre formulele (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu virus HIV.

În anumite variante de realizare, în metodele de utilizare, administrarea se efectuează la un individ (de exemplu, un om) care are nevoie de tratament. În anumite variante de realizare, în metodele de utilizare, administrarea se efectuează la un individ (de exemplu, un om) care prezintă riscul de a dezvolta SIDA.

Dezvoltat în prezentul document este un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în terapie. Într-o variantă de realizare, compusul cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este pentru utilizarea într-o metodă de tratament al unei infecții virale HIV sau replicarea virusului HIV sau SIDA, sau întârzierea debutului SIDA la un individ (de exemplu, un om).

De asemenea, este dezvoltat în prezentul document un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a HIV la un individ care are nevoie de acesta. În anumite variante de realizare, individul care are

nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om care a fost infectat cu HIV, dar care nu a dezvoltat SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de aceasta este un individ cu risc sporit de a dezvolta SIDA. În anumite variante de realizare, individul care are nevoie de acesta este un om

5 care a fost infectat cu HIV și care a dezvoltat SIDA.

De asemenea, este dezvăluit în prezentul document un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul terapeutic sau întârzierea debutului SIDA.

10 De asemenea, este dezvăluit în prezentul document un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții HIV.

În anumite variante de realizare, un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi utilizat ca un instrument de cercetare (de exemplu, pentru a studia inhibarea revers-transcriptazei HIV la un subiect sau *in vitro*).

15 Căile de administrare

Unul sau mai mulți compuși dezvăluiți în prezentul document care sunt cu formula (I) (de asemenea menționați în prezentul document ca ingrediente active) pot fi administrați prin orice cale adecvată stării care trebuie tratată. Căile adecvate includ calea orală, rectală, nazală, topică (inclusiv bucală și sublinguală), transdermică, vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, 20 intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală) și altele asemenea. Se va aprecia că calea preferată poate varia, de exemplu, cu starea recipientului. În anumite variante de realizare, compușii dezvăluiți sunt biodisponibili oral și pot fi dozați pe cale orală.

Schema de administrare

25 Compusul, cum ar fi un compus cu formula (I), poate fi administrat unui individ în conformitate cu un regim de dozare eficient pentru o perioadă dorită de timp sau durată, cum ar fi cel puțin aproximativ o lună, cel puțin aproximativ 2 luni, cel puțin aproximativ 3 luni, cel puțin aproximativ 6 luni sau cel puțin aproximativ 12 luni sau mai mult. Într-o variantă, compusul este administrat conform unei scheme zilnice sau intermitente pe durata vieții individului.

30 Doza sau frecvența de dozare a unui compus cu formula (I) poate fi ajustată pe parcursul tratamentului, pe baza judecății medicului care administrează.

Compusul poate fi administrat unui individ (de exemplu, unui om) într-o cantitate eficientă. În anumite variante de realizare, compusul este administrat o dată pe zi.

35 Un compus astfel cum este dezvăluit în prezentul document (de exemplu, orice compus cu formula (I)) poate fi administrat într-o cantitate dozată de compus cu formula I care este eficientă. De exemplu, cantitatea de doză poate fi de la 10 mg până la 1000 mg de compus, cum ar fi 75 mg până la 100 mg de compus.

Combinații

40 În anumite variante de realizare, este dezvăluită o metodă de tratament sau de prevenire a unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei). Într-o variantă de realizare, este dezvăluită o metodă de tratament al unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde 45 administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei).

50 În anumite variante de realizare, prezenta descriere se referă la o metodă de tratament al unei infecții HIV, care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic de un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvate pentru tratarea unei infecții HIV.

55 De asemenea, este dezvăluit un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a HIV. Într-o variantă de realizare, un alt ingredient activ pentru tratarea HIV este selectat din grupul constând din compuși inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integraziei HIV, inhibitori ai gp41, inhibitori

ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai polimerizării capsidei și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

De asemenea, este dezvăluit un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratament sau de prevenire a HIV, în care compusul cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat simultan, separat sau secvențial cu un alt ingredient activ pentru tratamentul HIV. Într-o variantă de realizare, celălalt ingredient activ pentru tratarea HIV este selectat din grupul constând din compuși inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integraziei HIV, inhibitori ai gp41, inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai polimerizării capsidei și alte medicamente pentru tratarea HIV, precum și combinații ale acestora.

Un compus astfel cum este dezvăluit în prezentul document (de exemplu, orice compus cu formula (I)) poate fi combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în orice cantitate dozată de compus cu formula I (de exemplu, de la 10 mg până la 1000 mg de compus sau 75 mg până la 100 mg de compus).

Intr-o variantă de realizare, sunt dezvăluite compoziții farmaceutice care conțin un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei) și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

Intr-o variantă de realizare, sunt dezvăluite truse care conțin un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei).

În variantele de realizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integraziei HIV, inhibitori ai integraziei situsului non-catalitic (sau alosterici), inhibitori ai intrării HIV (de exemplu, inhibitori ai CCR5, inhibitori ai gp41 (inhibitori ai fuziunii) și inhibitori ai legării de CD4), inhibitori ai CXCR4, inhibitori ai gp120, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, vaccinuri HIV, inhibitori ai maturării HIV, agenți de inversare a latenței (de exemplu, inhibitori ai histondeacetilazei, inhibitori ai proteazomilor, activatori ai proteinchinazei C (PKC) și inhibitori ai BRD4), compuși care țintesc capsida HIV („inhibitori ai capsidei”; de exemplu inhibitori ai polimerizării capsidei sau compuși de dezintegrare a capsidei, inhibitori ai nucleocapsidei HIV p7 (NCp7), inhibitori ai proteinei de capsidă HIV p24), amplificatori farmacocinetici, terapii imunologice (de exemplu, modulatori Pd-1, modulatori Pd-L1, modulatori ai receptorilor Toll-like, agonști ai IL-15), anticorpi HIV, anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „asemănătoare anticorpilor” (de exemplu, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivați ai Fab), inclusiv cei care țintesc HIV gp120 sau gp41, medicamente combinate pentru HIV, inhibitori ai proteinei matricei HIV p17, antagoniști ai IL-13, modulatori ai peptidil-prolil cis-trans-izomerazei A, inhibitori ai proteindisulfidizomerazei, antagoniști ai receptorului C5a pentru complement, inhibitori ai metiltransferazei ADN, modulatori ai genei vif HIV, inhibitori ai factorului infectivității virale HIV-1, inhibitori ai proteinei TAT, modulatori ai HIV-1 Nef, modulatori ai tirozinchinazei Hck, inhibitori ai chinazei-3 de linie mixtă (MLK-3), inhibitori ai proteinei Rev, antagoniști ai integrinei, inhibitori ai nucleoproteinei, modulatori ai factorului de splicing, modulatori ai proteinei 1 conținând domeniu COMM, inhibitori ai ribonucleazei H HIV, modulatori ai retrociclizei, inhibitori ai CDK-9, inhibitori ai nonintegrinei 1 ce captează ICAM-3 dendritice, inhibitori ai proteinei GAG HIV, inhibitori ai proteinei POL HIV, modulatori ai factorului complementar H, inhibitori ai ubiquitin-ligazei, inhibitori ai deoxicitidin-chinazei, inhibitori ai chinazei dependente de ciclină, stimulatori ai proprotein-convertazei PC9, inhibitori ai ARN-helicazei ATP-dependente DDX3X, inhibitori ai complexului de revers-transcriptază primar, inhibitori ai PI3K, compuși cum ar fi acei descriși în [WO 2013/006738 din 2013-01-10], [US 2013/0165489 publicată 2013-06-27], [WO 2013/091096A1 din 2013-06-27], [WO 2009/062285 din 2009-05-22], [US20140221380 publicată 2014-08-07], [US20140221378 publicată 2014-08-07], [WO 2010/130034 din 2010-11-18], [WO 2013/159064 din 2013-10-24], [WO 2012/145728 din 2012-10-26], [WO 2012/003497 din 2012-01-05], [WO 2014/100323 din 2014-06-26], [WO 2012/003498 din 2012-01-05], [WO 2013/006792 din 2013-01-10], precum și alte medicamente pentru tratarea HIV și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, terapeuticul suplimentar este selectat din grupul constând din inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-

transcriptazei, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integrezei HIV, inhibitori ai integrezei situsului non-catalitic HIV (sau alosterici), amplificatori farmacocinetici, precum și combinații ale acestora.

5 În anumite variante de realizare, un compus cu formula (I) este formulat ca o tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HIV. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, cum ar fi inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integrezei HIV, inhibitori ai integrezei situsului non-catalitic HIV (sau alosterici), amplificatori farmacocinetici, precum și combinații ale acestora.

10 În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru administrarea o dată pe zi. În anumite variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre unul sau mai mulți dintre:

(1) medicamente combinate selectate din grupul constând din ATRIPLA® (efavirenz + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirină + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, dolutegravir + sulfat de abacavir + lamivudină, lamivudină + nevirapină + zidovudină, dolutegravir + rilpivirină, sulfat de atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + hemifumarat de tenofovir alafenamidă + emtricitabină + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudină, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir + ritonavir), sulfat de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudină + lamivudină, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfat de abacavir + lamivudină, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfat de abacavir + zidovudină + lamivudină, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, TDF+FTC), tenofovir + lamivudină și lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil;

(2) inhibitori ai proteazei HIV selectați din grupul constând din amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calciu, indinavir, sulfat de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesilat, saquinavir, saquinavir mesilat, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) și TMC-310911;

(3) inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei selectați din grupul constând din delavirdină, mesilat delavirdină, nevirapină, etravirină, dapivirină, doravirină, rilpivirină, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan și AIC-292;

35 (4) inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei selectați din grupul constând din VIDEX® și VIDEX® EC (didanozină, ddl), zidovudină, emtricitabină, didanozină, stavudină, zalcitabină, lamivudină, censavudină, abacavir, sulfat de abacavir, amdoxovir, elvicitabină, alovudină, fosfazid, fozivudină tidoxil, apricitabină, amdoxovir, KP-1461, fosalvudină tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, fumarat de tenofovir alafenamidă, adefovir, adefovir dipivoxil și festinavir;

(5) inhibitori ai integrezei HIV selectați din grupul constând din curcumină, derivați ai curcuminei, acid cicoric, derivați ai acidului cicoric, acid 3,5-dicofoeolchinic, derivați ai acidului 3,5-dicafenoilchinic, acid aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, ester fenilic al acidului cafeic, derivați ai esterului fenilic al acidului cafeic, tirphostin, derivați ai tirphostinului, quercitină, derivați ai quercitinei, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir și cabotegravir;

(6) inhibitorii ai integrezei situsului non-catalitic HIV, sau allosterici (NCINI) selectați din grupul constând din CX-05168, CX-05045 și CX-14442;

50 (7) inhibitori ai gp41 HIV selectați din grupul constând din enfuvirtidă, sifuvirtidă și albuvirtidă;

(8) inhibitori ai intrării HIV selectați din grupul constând din cicicriviroc;

(9) inhibitori ai gp120 HIV selectați din grupul constând din Radha-108 (Receptol) și BMS-663068;

55 (10) inhibitori ai CCR5 selectați din grupul constând din aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) și vMIP (Haimipu);

(11) inhibitori ai legării de CD4 selectați din grupul constând din ibalizumab;

(12) inhibitori ai CXCR4 selectați din grupul constând din plerisafor, ALT-1188, vMIP și Haimipu;

(13) amplificatori farmacocinetici selectați din grupul constând din cobicistat și ritonavir;

- (14) terapii imunologice selectate din grupul constand din dermaVir, interleuchină-7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hidroxiclorochină), proleuchină (aldesleuchină, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, interferon alfa pegilat, interferon gamma, hidroxiuree, micofenolat mofetil (MPA) și derivatul său ester micofenolat mofetil (MMF),
- 5 WF-10, ribavirină, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polietilenimină polimerică (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, modulatori ai receptorilor Toll-like (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 și tlr13), rintatolimod și IR-103;
- (15) vaccinuri impotriva HIV selectate din grupul constand din vaccinuri peptidice, vaccinuri cu subunități de proteine recombinante, vaccinuri care conțin vectori vii, vaccinuri ADN,
- 10 vaccinuri bazate pe particule asemănătoare virusului (vaccin pseudovirion), vaccinuri peptidice derivate din CD4, combinații de vaccinuri, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, vaccin impotriva adenovirus-5 recombinant ADN, Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vaccin Tat Oyi,
- 15 AVX-201, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vaccinuri adjuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140Av2.TV1 + MF-59, vaccinul rVSVIN HIV-1 gag, vaccinul SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag),
- 20 EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR și ADN-ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);
- (16) anticorpi HIV, anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „asemănătoare anticorpilor” (cum ar fi DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivați de Fab) inclusiv BMS-936559, TMB-360 și cei care vizează Gp120 sau gp41 a HIV selectați din grupul
- 25 constand din: ibuituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 și VRC07;
- (17) agenți de inversare a latenței selectați din grupul constând din inhibitori ai histon-deacetilazei, cum ar fi Romidepsin, vorinostat, panobinostat; inhibitori ai proteazomilor, cum ar fi Velcade; activatori ai protein-kinazei C (PKC), cum ar fi indolactam, prostratin, ingenol B și
- 30 DAG-lactone, ionomicină, GSK-343, PMA, SAHA, inhibitori ai BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram și amfotericină B;
- (18) inhibitori ai nucleocapsidei HIV p7 (NCp7) selectați din grupul constand din azodicarbonamidă;
- (19) inhibitori ai maturării HIV selectați din grupul constând din BMS-955176 și
- 35 GSK-2838232;
- (20) inhibitori ai PI3K selectați din grupul constând din idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CRJ-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodiu, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifosină, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-
- 40 309, CICN-040093, pilaralisib, BAI-1082439, mesilat de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LI-3023414, SAR-260301 și CLR-1401;
- (21) compuși descriși în [WO 2013/006738 din 2013-01-10], [US 2013/0165489 publicată 2013-06-27], [WO 2013/091096A1 din 2013-06-27], [WO 2009/062285 din 2009-05-22], [US20140221380 publicată 2014-08-07], [US20140221378 publicată 2014-08-07], [WO 2010/130034 din 2010-11-18], [WO 2013/159064 din 2013-10-24], [WO 2012/145728 din 2012-10-26], [WO 2012/003497 din 2012-01-05], [WO 2014/100323 din 2014-06-26], [WO 2012/003498 din 2012-01-05], [WO 2013/006792 din 2013-01-10], [WO 2004/096286 din 2004-11-11], [WO 2006/110157 din 2006-10-19] și
- 50 (22) alte medicamente pentru tratarea HIV selectate din grupul constand din TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimmune, SCY-635, Prolastin, acid 1,5-dicaffeoilquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, terapia genică MazF, BlockAide și PA-1050040 (PA-040);
- 55 În anumite variante de realizare, un compus dezvăluit în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus dezvăluit în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu doi agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus dezvăluit în prezentul document, sau o sare

acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu patru agenți terapeutici suplimentari. Unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți terapeutici și/sau pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici. Într-o variantă de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei și un inhibitor non-nucleozidic HIV al revers-transcriptazei. Într-o altă variantă de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei și un compus inhibitor al proteazei HIV. Într-o altă variantă de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei, un inhibitor non-nucleozidic HIV al revers-transcriptazei și un compus inhibitor al proteazei HIV. Într-o variantă de realizare suplimentară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei, un inhibitor non-nucleozidic HIV al revers-transcriptazei și un amplificator farmacocinetic. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu cel puțin un inhibitor nucleozidic HIV al revers-transcriptazei, un inhibitor al integrazei și un amplificator farmacocinetic. Într-o altă variantă de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați dintre raltegravir, Truvada® (fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtid, Epzicom® (Livexa®, sulfat de abacavir + lamivudină, ABC+3TC), Trizivir® (sulfat de abacavir + zidovudină + lamivudină, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), rilpivirină, clorhidrat de rilpivirină, Complera® (Eviplera®, rilpivirină + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + fumarat de tenofovir disoproxil + emtricitabină), atazanavir, sulfat de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabină, sulfat de atazanavir+ ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calciu, efavirenz, Combivir® (zidovudină + lamivudină, AZT+3TC), etravirină, nelfinavir, mesilat de nelfinavir, interferon, didanozină, stavudină, indinavir, sulfat de indinavir, tenofovir + lamivudină, zidovudină, nevirapină, saquinavir, mesilat de saquinavir, aldesleuchină, zalcitabină, tipranavir, amprenavir, delavirdină, mesilat de delavirdină, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, efavirenz + lamivudină + fumarat de tenofovir disoproxil, fosfazidă, lamivudină + nevirapină + zidovudină, abacavir, sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din emtricitabină și lamivudină.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din: tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar, în care al doilea agent terapeutic suplimentar este emtricitabină.

În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 5-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; sau 10-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 10 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 25 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. Un compus astfel cum este dezvoltat în prezentul document (de exemplu, un compus cu formula (I)) poate fi combinat cu agenții descriși în prezentul document în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 10 mg până la 1000 mg de compus, 10 mg până la 500 mg sau 75 mg până la 100 mg de compus) la fel ca și cum fiecare combinație de doze a fost listată în mod specific și individual.

În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 200-400 mg de fumarat de tenofovir disproxil, hemifumarat de tenofovir disproxil sau tenofovir disproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400 sau 250-400 mg de fumarat de tenofovir disproxil, hemifumarat de tenofovir disproxil sau tenofovir disproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite exemple de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu 300 mg de fumarat de tenofovir disproxil, hemifumarat de tenofovir disproxil sau tenofovir disproxil și 200 mg de emtricitabină. Un compus, astfel cum este dezvoltat în prezentul document (de exemplu, un compus cu formula (I)), poate fi combinat cu agenții descriși în prezentul document în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 10 mg până la 1000 mg de compus, 10 mg până la 500 mg sau 75 mg până la 100 mg de compus), la fel ca și cum fiecare combinație de doze a fost enumerată în mod specific și individual.

În anumite variante de realizare, atunci când un compus dezvoltat în prezentul document este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari astfel cum s-a dezvoltat mai sus, componentele compoziției sunt administrate ca o schemă simultană sau secvențială. Când se administrează secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document este combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari într-o formă medicamentoasă unitară pentru administrarea simultană la un pacient, de exemplu ca o formă medicamentoasă solidă pentru administrare orală.

În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document este administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Administrarea concomitentă a unui compus dezvoltat în prezentul document cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari se referă, în general, la administrarea simultană sau secvențială a unui compus dezvoltat în prezentul document și a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, astfel încât cantități eficiente terapeutic de compusul dezvoltat în prezentul document și de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt ambele prezente în corpul pacientului.

Administrarea concomitentă include administrarea dozelor unitare ale compuşilor dezvoltăți în prezentul document înainte sau după administrarea dozelor unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, de exemplu, administrarea compusului dezvoltat în prezentul document în câteva secunde, minute sau ore de la administrarea unui sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, în unele variante de realizare, o doză unitară de un compus dezvoltat în prezentul document este administrată mai întâi, urmată în câteva secunde sau minute de la administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În mod alternativ, în alte variante de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată de administrarea unei doze unitare de un compus dezvoltat în prezentul document în câteva secunde sau minute. În unele variante de realizare, o doză unitară de un compus dezvoltat în prezentul document este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În alte variante de realizare, o doză unitară de unul sau mai

mulți agenți terapeutici suplimentari se administrează mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de un compus dezvoltat în prezentul document.

5 În anumite variante de realizare, invenția se referă la o metodă de tratament sau de
prevenire a unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea infecția, care cuprinde
administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus dezvoltat în prezentul
document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă
terapeutic de unul sau mai mulți (de exemplu, unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei)
10 agenți terapeutici suplimentari. Într-o variantă de realizare, invenția se referă la o metodă de
tratament al unei infecții HIV la un om care are sau prezintă riscul de a avea o infecție, care
cuprinde administrarea la om a unei cantități eficiente terapeutic de un compus dezvoltat în
prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate
eficientă terapeutic de unul sau mai mulți (de exemplu, unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până
la trei) agenți terapeutici suplimentari.

15 Într-o variantă de realizare, invenția se referă la compoziții farmaceutice care conțin un
compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în
combinație cu unul sau mai mulți (de exemplu, unul, doi, trei, unul sau doi sau unul până la trei)
agenți terapeutici suplimentari și un purtător, diluant sau excipient acceptabil farmaceutic.

20 În anumite variante de realizare, prezenta descriere furnizează o metodă de tratament al
unei infecții HIV, care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei
cantități eficiente terapeutic de un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă
farmaceutic a acestuia, în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unul sau mai mulți
agenți terapeutici suplimentari care sunt adecvați pentru tratarea unei infecții HIV.

25 În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare
acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți
terapeutici suplimentari. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul
document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu doi agenți terapeutici
suplimentari. În alte variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare
30 acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu trei agenți terapeutici suplimentari. În alte
variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă
farmaceutic a acestuia este combinată cu patru agenți terapeutici suplimentari. Unul, doi, trei, patru
sau mai mulți agenți terapeutici pot fi diferiți agenți terapeutici selectați din aceeași clasă de agenți
terapeutici și/sau pot fi selectați din diferite clase de agenți terapeutici.

Administrarea terapiei combinate a infecției cu HIV

35 În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document este
administrat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Administrarea concomitentă a
unui compus dezvoltat în prezentul document cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari
se referă, în general, la administrarea simultană sau secvențială a unui compus dezvoltat în
prezentul document și a unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari, astfel încât cantități
40 eficiente terapeutic de compusul dezvoltat în prezentul document și de unul sau mai mulți agenți
terapeutici suplimentari sunt ambele prezente în corpul pacientului. Când se administrează
secvențial, combinația poate fi administrată în două sau mai multe administrări.

Administrarea concomitentă include administrarea dozelor unitare ale compuşilor
dezvoltați în prezentul document înainte sau după administrarea dozelor unitare de unul sau mai
45 mulți agenți terapeutici suplimentari. De exemplu, compusul dezvoltat în prezentul document
poate fi administrat în câteva secunde, minute sau ore de la administrarea unuia sau mai multor
agenți terapeutici suplimentari. În unele variante de realizare, o doză unitară de un compus
dezvoltat în prezentul document este administrată mai întâi, urmată în câteva secunde sau minute
de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În mod
50 alternativ, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari este administrată
mai întâi, urmată de administrarea unei doze unitare de un compus dezvoltat în prezentul
document în câteva secunde sau minute. În alte variante de realizare, o doză unitară de compus
dezvoltat în prezentul document este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de
exemplu, 1-12 ore), de administrarea unei doze unitare de unul sau mai mulți agenți terapeutici
55 suplimentari. În încă alte variante de realizare, o doză unitară de unul sau mai mulți agenți
terapeutici suplimentari este administrată mai întâi, urmată, după o perioadă de ore (de exemplu 1-
12 ore), de administrarea unei doze unitare de un compus dezvoltat în prezentul document.

În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document este
combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari într-o formă medicamentoasă

unitară pentru administrarea simultană la un pacient, de exemplu ca o formă medicamentoasă solidă pentru administrare orală.

În anumite variante de realizare, un compus cu formula (I) este formulat ca o tabletă, care poate conține opțional unul sau mai mulți alți compuși utili pentru tratarea HIV. În anumite variante de realizare, tableta poate conține un alt ingredient activ pentru tratarea HIV, cum ar fi inhibitori ai proteazei HIV, inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integraziei HIV, inhibitori ai integraziei situsului non-catalitic (sau alosterici), amplificatori farmacocinetici, precum și combinații ale acestora.

În anumite variante de realizare, astfel de tablete sunt adecvate pentru administrarea o dată pe zi.

Terapia combinată a infecției cu HIV

În variantele de realizare de mai sus, agentul terapeutic suplimentar poate fi un agent anti-HIV. De exemplu, în unele variante de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat din grupul constând din medicamente combinate pentru HIV, alte medicamente pentru tratarea HIV, inhibitori ai proteazei HIV, non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei, inhibitori ai integraziei HIV, inhibitori ai integraziei situsului non-catalitic (sau alosterici), inhibitori ai intrării HIV, inhibitori ai maturării HIV, agenți de inversare a latenței, compuși care țintesc capsida HIV, terapii imunologice, inhibitori ai fosfatidilinozitol 3-chinazei (PI3K), anticorpi HIV, anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „asemănătoare anticorpilor”, inhibitori ai proteinei matricei HIV p17, antagoniști ai IL-13, modulatori ai peptidil-prolil cis-trans-izomerazei A, inhibitori ai proteindisulfidizomerazei, antagoniști ai receptorului C5a pentru complement, inhibitori ai metiltransferazei ADN, modulatori ai genei vif HIV, antagoniști ai dimerizării Vif, inhibitori ai factorului infectivității virale HIV-1, inhibitori ai proteinei TAT, modulatori ai HIV-1 Nef, modulatori ai tirozinchinazei Hck, inhibitori ai chinazei-3 de linie mixtă (MLK-3), inhibitori ai splicing-ului HIV-1, inhibitori ai proteinei Rev, antagoniști ai integrinei, inhibitori ai nucleoproteinei, modulatori ai factorului de splicing, modulatori ai proteinei 1 conținând domeniu COMM, inhibitori ai ribonucleazei H HIV, modulatori ai retrocielinei, inhibitori ai CDK-9, inhibitori ai nonintegrinei 1 ce captează ICAM-3 dendritice, inhibitori ai proteinei GAG HIV, inhibitori ai proteinei POL HIV, modulatori ai factorului complementar H, inhibitori ai ubiquitin-ligazei, inhibitori ai deoxicitidin-chinazei, inhibitori ai chinazei dependente de ciclină, stimulatori ai proprotein-convertazei PC9, inhibitori ai ARN-helicazei ATP-dependente DDX3X, inhibitori ai complexului de revers-transcriptază primar, inhibitori ai G6PD și NADH-oxidazei, amplificatori farmacocinetici, genoterapia HIV, vaccinuri HIV, precum și combinații ale acestora.

Medicamente combinate pentru tratarea infecției HIV

Exemplele de medicamente combinate includ ATRIPLA® (efavirenz, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirină, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); TRUVADA® (fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină; TDF+FTC); darunavir, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, emtricitabină și cobicistat; efavirenz, lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil; lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil; tenofovir și lamivudină; tenofovir alafenamidă și emtricitabină; tenofovir alafenamidă, emtricitabină și rilpivirină; hemifumarat de tenofovir alafenamid și emtricitabină; hemifumarat de tenofovir alafenamid, emtricitabină și rilpivirină; hemifumarat de tenofovir alafenamid, emtricitabină, cobicistat și elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudină și lamivudină; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfat de abacavir și lamivudină; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir și ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir și lamivudină); TRIZIVIR® (sulfat de abacavir, zidovudină și lamivudină; ABC+AZT+3TC); atazanavir și cobicistat; sulfat de atazanavir și cobicistat; sulfat de atazanavir și ritonavir; darunavir și cobicistat; dolutegravir și rilpivirină; dolutegravir și clorhidrat de rilpivirină; dolutegravir, sulfat de abacavir și lamivudină; lamivudină, nevirapină și zidovudină; raltegravir și lamivudină; doravirină, lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil; doravirină, lamivudină și tenofovir disoproxil; lopinavir, ritonavir, zidovudină și lamivudină; Vacc-4x și romidepsin; și APH-0812.

Alte medicamente pentru tratarea HIV

Exemplele de alte medicamente pentru tratarea HIV includ acemannan, alisporivir, BanLec, deferipronă, Gamimune, metenkefalin, naltrexonă, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, acid 1,5-dicafeoilcholic, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, genoterapia AAV-eCD4-Ig, genoterapia MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107,

HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo și VIR-576.

Inhibitorii ai proteazei HIV

- 5 Exemplele de inhibitori ai proteazei HIV includ amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir calciu, indinavir, sulfat de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilat de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesquinil de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169 și TMC-310911.

Inhibitori ai revers-transcriptazei HIV

- 10 Exemplele de inhibitori non-nucleozidici sau non-nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei includ dapivirină, delavirdină, mesilat delavirdină, doravirină, efavirenz, etravirină, lentinan, nevirapină, rilpivirină, AIC-292, KM-023 și VM-1500.

- Exemplele de inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei includ adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabină, tenofovir, tenofovir alafenamidă, fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, VIDEX® și VIDEX CE ® (didanozină, ddl), abacavir, sulfat de abacavir, alovudină, apricitabină, censavudină, didanozină, elvucitabină, festinavir, fosalvudină tidoxil, fozivudină tidoxil, lamivudină, fosfazid, stavudină, zalcitabină, zidovudină și KP-1461.

- 20 *Inhibitori ai integrazei HIV*

- Exemplele de inhibitori ai integrazei HIV includ elvitregavir, curcumină, derivați ai curcuminei, acid cicoric, derivați ai acidului cicoric, acid 3,5-dicofoeolchinic, derivați ai acidului 3,5-dicafenoilchinic, acid aurintricarboxilic, derivați ai acidului aurintricarboxilic, ester fenilic al acidului cafeic, derivați ai esterului fenilic al acidului cafeic, tirfostin, derivații ai tirfostinului, quercitină, derivații ai quercitinei, raltegravir, dolutegravir, JTK-351 și cabotegravir.

- 25 Exemplele de inhibitori ai integrazei sitului non-catalitic HIV, sau alosterici (NCINI) includ CX-05045, CX-05168, T-169 și CX-14442.

Inhibitori ai intrării HIV

- 30 Exemple de inhibitori (ai fuziunii) ai intrării HIV includ cenicriviroc, inhibitori ai CCR5, inhibitorii ai gp41, inhibitorii ai legării de CD4, inhibitori ai gp120 și inhibitori ai CXCR4.

Exemplele de inhibitori ai CCR5 includ aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifediroc (TD-0232), TD-0680 și vMIP (Haimipu).

Exemplele de inhibitori ai gp41 includ albuvirtidă, enfuvirtidă și sifuvirtidă.

Exemplele de inhibitori ai legării de CD4 includ ibalizumab.

- 35 Exemplele de inhibitori ai gp120 includ Radha-108 (receptor) și BMS-663068.

Exemplele de inhibitori ai CXCR4 includ plerixafor și vMIP (Haimipu).

Inhibitori ai maturării HIV

Exemple de inhibitori ai maturării HIV includ BMS-955176 și GSK-2838232.

Agenți de inversare a latenței

- 40 Exemplele de agenți de inversare a latenței includ inhibitori ai histon-deacetilazei (HDAC), inhibitori ai proteazomilor, cum ar fi velcade, activatori ai proteinkinazei C (PKC), inhibitori ai BET-bromodomeniului 4 (BRD4), ionomicină, PMA, SAHA (acid suberanilhidroxamic sau suberoil, anilidă și acid hidroxamic), IL-15, JQ1, disulfam, amfotericină B și GSK-343.

- 45 Exemplele de inhibitori ai HDAC includ romidepsin, vorinostat și panobinostat.

Exemplele de activatori PKC includ indolactam, prostratin, ingenol B și DAG-lactone.

Inhibitori ai capsidei

- 50 Exemplele de inhibitori ai capsidei includ inhibitori ai polimerizării capsidei sau compuși de dezintegrare a capsidei, inhibitori ai nucleocapsidei HIV p7 (NCp7), cum ar fi azodicarbonamidă și inhibitori ai proteinei capsidice p24 HIV.

Terapii imunologice

- 55 Exemplele de terapii imunologice includ modulatori ai receptorilor Toll-like, cum ar fi tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 și tlr13; modulatori ai proteinei morții celulare programate 1 (Pd-1); modulatori ligandului morții programate 1 (Pd-L1); agonști ai IL-15; DermaVir; interleuchina-7; plaquenil (hidroxiclorochină); proleuchină (aldesleuchină, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa pegilat; interferon gama; hidroxiuree; micofenolat de mofetil (MPA) și derivatul său ester micofenolat mofetil (MMF); ribavirină; polietilenimină polimerică (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; GS-9620; BMS-936559; și IR-103.

Inhibitorii ai fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K)

- Exemplele de inhibitori ai PI3K includ idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotat, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perfosină, pictilisib, pilaralisib, mesilat de puqutinib, rigosertib, rigosertib sodic, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 și ZSTK-474.

Anticorpi HIV, anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „asemănătoare anticorpilor”

- Exemplele de anticorpi HIV, anticorpi bispecfici și proteine terapeutice „asemănătoare anticorpului” includ DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivați ai Fab, BMS-936559, TMB-360 și cei care vizează Gp120 sau gp41 a HIV.

- Exemplele celor care vizează Gp120 sau gp41 pentru HIV includ bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 și VRC07.

Amplificatori farmacocinetici

Exemplele de Amplificatori farmacocinetici includ cobicistat și ritonavir.

Agenți terapeutici suplimentari

- Exemplele de agenți terapeutici suplimentari includ compușii descriși în [WO 2013/006738 din 2013-01-10], [US 2013/0165489 publicată 2013-06-27], [WO 2013/091096A1 din 2013-06-27], [WO 2009/062285 din 2009-05-22], [US20140221380 publicată 2014-08-07], [US20140221378 publicată 2014-08-07], [WO 2010/130034 din 2010-11-18], [WO 2013/159064 din 2013-10-24], [WO 2012/003497 din 2012-01-05], [WO 2014/100323 din 2014-06-26], [WO 2013/006792 din 2013-01-10], [WO 2006/015261 din 2006-02-09], [WO 2012/145728 din 2012-10-26], [US 20140221356 publicată 2014-08-07].

Vaccinuri HIV

- Exemplele de vaccinuri împotriva HIV includ vaccinuri peptidice, vaccinuri cu subunități de proteine recombinante, vaccinuri care conțin vectori vii, vaccinuri ADN, vaccinuri peptidice CD4-derivate, combinații de vaccinuri, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccin împotriva HIV-1 subtipul C gp120 monomeric, Remune, ITV-1, Contre Vir, AD5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, vaccin împotriva adenovirusului-5 recombinant ADN (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, vaccin HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vaccinuri adjuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vaccin rVSVIN HIV-1 gag, vaccin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, AD35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, ADN-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vaccin Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 și vaccinuri bazate pe particulele pseudovirale, cum ar fi vaccin pseudovirion.

Terapia combinată a infecției HIV

- Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvăluit în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu unul, doi, trei, patru sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari selectați dintre ATRIPLA® (efavirenz, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirină, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină); TRUVADA® (fumarat de tenofovir disoproxil și emtricitabină; TDF+FTC); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabină; tenofovir; tenofovir disoproxil; fumarat de tenofovir disoproxil; tenofovir alafenamidă; hemifumarat de tenofovir alafenamidă; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir și lamivudină); dolutegravir, sulfat de abacavir și lamivudină; raltegravir; raltegravir și lamivudină; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®, lopinavir și ritonavir); COMBIVIR® (zidovudină și lamivudină; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®, sulfat de abacavir și lamivudină; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfat de abacavir, zidovudină și lamivudină; ABC+AZT+3TC); rilpivirină; clorhidrat de rilpivirină; sulfat de atazanavir și cobicistat; atazanavir și cobicistat; darunavir și cobicistat; atazanavir; sulfat de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfat de atazanavir și ritonavir; darunavir; lamivudină; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir de calciu, efavirenz; etravirină; nelfinavir; mesilat de nelfinavir; interferon;

didanozină; stavudină; indinavir; sulfat de indinavir; tenofovir și lamivudină; zidovudină; nevirapină; saquinavir; metilat de saquinavir; aldesleuchină; zalcitabină; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilat de delavirdină; Radha-108 (receptol); Hlviral; lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil; efavirenz, lamivudină și fumarat de tenofovir disoproxil; fosfazidă;

5 lamivudină, nevirapină și zidovudină; abacavir; și sulfat de abacavir.

Intr-o variantă de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei și un inhibitor non-nucleozidic HIV al revers-transcriptazei. Intr-o altă variantă de realizare specifică, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei și un compus inhibitor al proteazei HIV. Intr-o variantă de realizare suplimentară, un compus dezvoltat în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este combinat cu un inhibitor nucleozidic sau nucleotidic HIV al revers-transcriptazei, un inhibitor non-nucleozidic HIV al revers-transcriptazei și un amplificator farmacocinetic. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu cel puțin un inhibitor nucleozidic HIV al revers-transcriptazei, un inhibitor al integraziei și un amplificator farmacocinetic. Într-o altă variantă de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici HIV ai revers-transcriptazei.

20 Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

25 Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din sulfat de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din emtricitabină și lamivudină.

Intr-o variantă de realizare particulară, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu un prim agent terapeutic suplimentar selectat din grupul constând din tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarat de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă și hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un al doilea agent terapeutic suplimentar, în care al doilea agent terapeutic suplimentar este emtricitabină.

Un compus astfel cum este dezvoltat în prezentul document (de exemplu, orice compus cu formula (I)) poate fi combinat cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în orice cantitate dozată de compus cu formula (I) (de exemplu, de la 50 mg până la 1000 mg De compus).

40 În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 5-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 sau 10-30 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 10 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 25 mg de fumarat de tenofovir alafenamidă, hemifumarat de tenofovir alafenamidă sau tenofovir alafenamidă și 200 mg de emtricitabină. Un compus astfel cum este dezvoltat în prezentul document (de exemplu, un compus cu formula (I)) poate fi combinat cu agenții furnizați în prezentul document în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 50 mg la 500 mg de compus) la fel ca și cum fiecare combinație de doze a fost enumerată în mod specific și individual.

55 În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 200-400 mg de fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o

sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este combinată cu 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 sau 250-400 mg de fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. În anumite variante de realizare, un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia

5 este combinată cu 300 mg de fumarat de tenofovir disoproxil, hemifumarat de tenofovir disoproxil sau tenofovir disoproxil și 200 mg de emtricitabină. Un compus astfel cum este dezvoltat în prezentul document (de exemplu, un compus cu formula (I)) poate fi combinat cu agenții furnizați în prezentul document în orice cantitate dozată de compus (de exemplu, de la 50 mg la 500 mg de compus) la fel ca și cum fiecare combinație de doze a fost enumerată în mod specific și individual.

10 Intr-o variantă de realizare, sunt furnizate truse care conțin un compus dezvoltat în prezentul document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari (de exemplu unul, doi, trei, unul sau doi sau unul sau trei).

Truse și articole de fabricație

15 Prezentă descriere se referă la o trusă care conține un compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Trusa mai poate cuprinde instrucțiuni de utilizare, de exemplu, pentru utilizarea în inhibarea unei revers-transcriptaze HIV, cum ar fi pentru utilizarea în tratarea infecției cu HIV sau SIDA sau ca instrument de cercetare. Instrucțiunile de utilizare sunt, în general, instrucțiuni scrise, deși sunt acceptate și medii de stocare electronice (de exemplu, dischete magnetice sau discuri optice) care conțin instrucțiuni.

20 Prezentă descriere se referă, de asemenea, la o trusă farmaceutică care cuprinde unul sau mai multe containere conținând un compus cu oricare dintre formulele (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Asociat opțional cu astfel de container(e) poate fi o notificare în forma prescrisă de o agenție guvernamentală care reglementează fabricarea, utilizarea sau vânzarea de produse farmaceutice, notificare care reflectă aprobarea de către agenție a fabricării, utilizării sau vânzării pentru administrarea umană. Fiecare component (în cazul în care există mai multe componente) poate fi ambalat în containere separate sau anumite componente pot fi combinate într-un singur container în cazul în care reactivitatea încrucișată și durata de valabilitate permit. Trusele pot fi în forme medicamentoase unitare, ambalaje în vrac (de exemplu, pachete cu mai multe doze) sau doze subunitare. Trusele pot include, de asemenea, doze unitare multiple ale compușilor și instrucțiuni de utilizare și să fie ambalate în cantități suficiente pentru depozitare și

25 utilizare în farmacii (de exemplu, farmacii spitalicești și farmacii compuse).

30 De asemenea, sunt dezvoltate articolele de fabricație care cuprind o doză unitară de un compus cu oricare dintre formulele (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în ambalaj adecvat pentru utilizare în metodele dezvoltate în prezentul document. Ambalajul adecvat este cunoscut în domeniu și include, de exemplu, fiole, vase, ampule, flacoane, borcane, ambalare flexibilă și altele asemenea. Un articol de fabricație poate fi ulterior sterilizat și/sau sigilat.

35 Prezentă descriere se referă, de asemenea, la procedee și intermediari utili pentru obținerea compușilor menționați sau a sărurilor lor acceptabile farmaceutic.

40 Sunt disponibile numeroase referințe generale care oferă schemele de sinteză chimice cunoscute și condițiile utile pentru sinteza compușilor dezvoltăți vezi, de exemplu, [Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7th edition, Wiley-Interscience, 2013].

45 Compușii descriși în prezentul document pot fi purificați prin oricare dintre mijloacele cunoscute în domeniu, inclusiv mijloace cromatografice, cum ar fi cromatografia lichidă cu performanță înaltă (CLPÎ), cromatografia preparativă în strat subțire, cromatografia flash în coloană și cromatografia de schimb ionic. Orice fază staționară adecvată poate fi utilizată, inclusiv faze normale și inversate, precum și rășini ionice. În mod tipic, compușii dezvoltăți sunt purificați prin cromatografie pe silicagel și/sau alumină. Vezi, de exemplu, [Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979]. [Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969].

50 În timpul oricărei dintre procesele de obținere a compușilor menționați, poate fi necesar și/sau de dorit să se protejeze grupările sensibile sau reactive pe oricare dintre moleculele în cauză. Acest lucru poate fi realizat prin intermediul unor grupări protectoare convenționale astfel cum sunt dezvoltate în lucrările standard, cum ar fi [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006]. Grupurile protectoare pot fi îndepărtate la o etapă ulterioară convenabilă, utilizând metode cunoscute în domeniu.

55 Exemplele de entități chimice utile în metodele variantelor de realizare vor fi acum dezvoltate prin referire la schemele de sinteză ilustrative pentru obținerea lor generală și exemplele specifice care urmează. Artizanii vor recunoaște că, pentru a obține diferiți compuși din prezenta

invenție, materiile prime inițiale pot fi selectate în mod adecvat astfel încât substituenții doriți în cele din urmă vor fi purtați prin schema de reacție cu sau fără protecție, după caz, pentru a se obține produsul dorit. În mod alternativ, poate fi necesar sau de dorit să se utilizeze, în locul substituentului dorit în cele din urmă, o grupare adecvată care poate fi purtată prin schema de reacție și înlocuită, după caz, cu substituentul dorit. Mai mult, un specialist în domeniu va recunoaște că transformările prezentate în schemele de mai jos pot fi realizate în orice ordine care este compatibilă cu funcționalitatea grupurilor pendante speciale. Fiecare dintre reacțiile dezvoltate în schemele generale este, de preferință, condusă la o temperatură de la aproximativ 0°C până la temperatura de reflux a solventului organic utilizat. Dacă nu se specifică altfel, variabilele sunt astfel cum sunt definite mai sus în referința la formula (I).

Sintezele reprezentative ale compușilor prezentei descrieri sunt dezvoltate în schemele de mai jos, precum și exemplele particulare care urmează.

Variantele de realizare sunt, de asemenea, direcționate către procedee și intermediari utili pentru obținerea compușilor subiectul sau a sărurilor lor acceptabile farmaceutic.

Sunt disponibile numeroase referințe generale care oferă schemele de sinteză chimice cunoscute și condițiile utile pentru sinteza compușilor dezvoltăți vezi, de exemplu, [Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2-21], care este încorporată în prezentul document ca referință în întregime, oferă o revizuire a schimbului de fluorură de sulf (VI), care poate fi, de asemenea, util în schemele de sinteză.

Compușii descriși în prezentul document pot fi purificați prin oricare dintre mijloacele cunoscute în domeniu, inclusiv mijloace cromatografice, cum ar fi cromatografia lichidă cu performanță înaltă (CLPI), cromatografia preparativă în strat subțire, cromatografia flash în coloană și cromatografia de schimb ionic. Orice fază staționară adecvată poate fi utilizată, inclusiv faze normale și inversate, precum și rășini ionice. În mod tipic, compușii dezvoltăți sunt purificați prin cromatografie pe silicagel și/sau alumină. Vezi, de exemplu, [Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979]. [Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969].

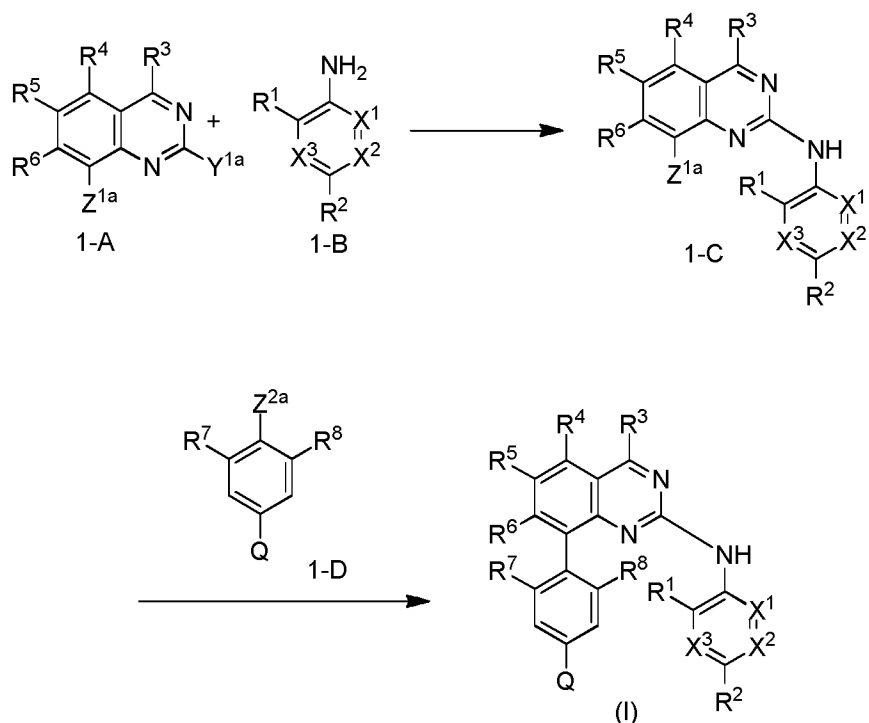
În timpul oricărei dintre procesele de obținere a compușilor menționați, poate fi necesar și/sau de dorit să se protejeze grupările sensibile sau reactive pe oricare dintre moleculele în cauză. Acest lucru poate fi realizat prin intermediul unor grupări protectoare convenționale astfel cum sunt dezvoltate în lucrările standard, cum ar fi [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006]. Grupurile protectoare pot fi îndepărtate la o etapă ulterioară convenabilă, utilizând metode cunoscute în domeniu.

Exemplele de entități chimice utile în metodele variantelor de realizare vor fi acum dezvoltate prin referire la schemele de sinteză ilustrative pentru obținerea lor generală și exemplele specifice care urmează. Artizanii vor recunoaște că, pentru a obține diferiți compuși din prezenta invenție, materiile prime inițiale pot fi selectate în mod adecvat astfel încât substituenții doriți în cele din urmă vor fi purtați prin schema de reacție cu sau fără protecție, după caz, pentru a se obține produsul dorit. În mod alternativ, poate fi necesar sau de dorit să se utilizeze, în locul substituentului dorit în cele din urmă, o grupare adecvată care poate fi purtată prin schema de reacție și înlocuită, după caz, cu substituentul dorit. Mai mult, un specialist în domeniu va recunoaște că transformările prezentate în schemele de mai jos pot fi realizate în orice ordine care este compatibilă cu funcționalitatea grupurilor pendante speciale. Fiecare dintre reacțiile dezvoltate în schemele generale este, de preferință, condusă la o temperatură de la aproximativ 0°C până la temperatura de reflux a solventului organic utilizat. Dacă nu se specifică altfel, variabilele sunt astfel cum sunt definite mai sus în referința la formula (I).

Sintezele reprezentative ale compușilor prezentei descrieri sunt dezvoltate în schemele de mai jos, precum și exemplele particulare care urmează.

Schema 1 prezintă o sinteză reprezentativă a compușilor din variantele de realizare. Metodologia este compatibilă cu o mare varietate de funcționalități.

Schema 1

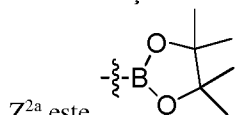


În Schema 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 și Q sunt astfel cum s-a definit în prezentul document. De asemenea, în Schema 1, astfel cum este descris mai jos, Y^{1a} , Z^{1a} și Z^{2a} sunt fragmente precursore pentru formarea legăturilor și fragmentelor corespunzătoare din formula (I).

- 5 Materiile prime inițiale pot fi obținute din surse comerciale sau prin proceduri de sinteză bine stabilite. Sinteza formulei 1-D este descrisă mai jos în Schemele 4 și 5.

- În Schema 1, o reacție de substituție nucleofilă între formula 1-A și 1-B are loc pentru a produce un compus cu formula 1-C. Gruparea amino cu formula 1-B intră în reacție cu formula 1-A pentru a înlocui Y^{1a} , care este o grupare fugace, cum ar fi halogen, triflat, mesilat și tosilat. În anumite situații, Y^{1a} este halogen, cum ar fi iodo, bromo sau cloro.

- 10 Cu o referire continuă la Schema 1, o reacție de cuplare între formula 1-C și 1-D are loc pentru a produce un compus cu formula (I). În anumite situații, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între o halogenură de aril și un compus organoboric (de exemplu, reacția de cuplare Suzuki). Cu o reacție de cuplare Suzuki, Z^{1a} în formula 1-C poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo și Z^{2a} în formula 1-D poate fi un acid boric sau ester de acid boric. În anumite cazuri,

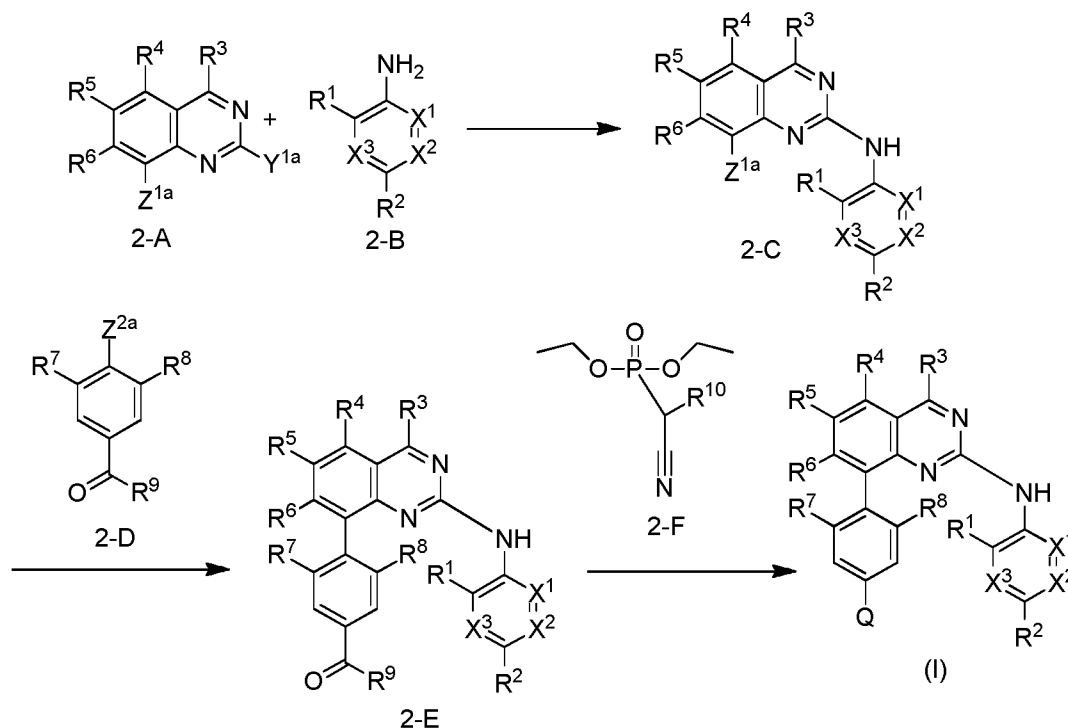


Z^{2a} este . În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi diclorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferocen paladiu sau diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu.

- 20 Cu o referire continuă la Schema 1, ca o reacție de cuplare alternativă între formula 1-C și 1-D, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între un compus organotin și o halogenură de aril (de exemplu, reacția de cuplare Stille) pentru a produce compusul cu formula (I). Cu reacția Stille, Z^{1a} din formula 1-C poate fi un fragment organotin ($-\text{SnR}_4$, unde R este o grupare alchil) și Z^{2a} în formula 1-D poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo. În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi bis(tri-*terț*-butilfosfin)paladiu(0).

Schema 2 este o altă sinteză reprezentativă a compușilor din variantele de realizare. Metodologia este compatibilă cu o mare varietate de funcționalități.

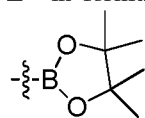
Schema 2



În Schema 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X^1 , X^2 , X^3 și Q sunt astfel cum s-a definit în prezentul document. De asemenea, în Schema 2, astfel cum s-a descris mai jos, Y^{1a} , Z^{1a} și Z^{2a} sunt fragmente precursoare pentru formarea legăturilor și fragmentelor corespunzătoare din formula (I). Materiile prime inițiale pot fi obținute din surse comerciale sau prin proceduri de sinteză bine stabilite.

În Schema 2, o reacție de substituție nucleofilă între formula 2-A și 2-B are loc pentru a produce un compus cu formula 2-C. Gruparea amino cu formula 2-B reacționează cu formula 2-A pentru a înlocui Y^{1a} , care este o grupare fugace, cum ar fi halogen, triflat, mesilat și tosilat. În anumite situații, Y^{1a} este halogen, cum ar fi iodo, bromo sau cloro.

Cu o referire continuă la Schema 2, o reacție de cuplare între formula 2-C and 2-D are loc pentru a produce formula 2-E. În anumite situații, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între o halogenură de aril și un compus organoboric (de exemplu, reacția de cuplare Suzuki). Cu o reacție de cuplare Suzuki, Z^{1a} în formula 2-C poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo și Z^{2a} în formula 2-D poate fi un acid boric sau ester de acid boric. În anumite situații, Z^{2a} este



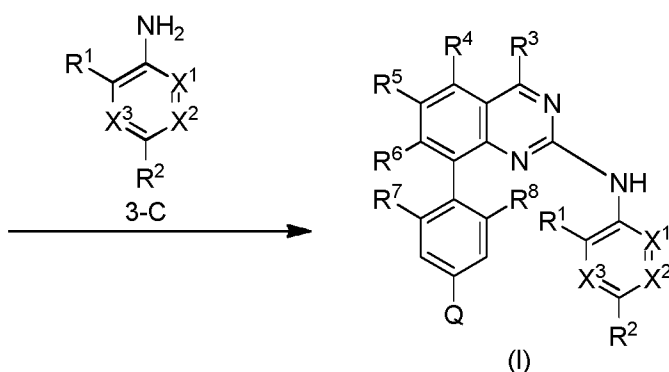
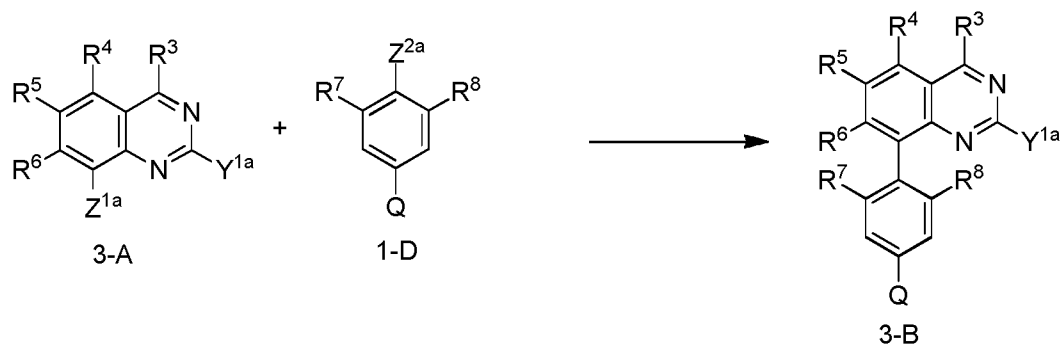
. În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi diclorură de 1,1'-bis(di-*terf*-butilfosfino)ferocen paladiu sau diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu.

Cu o referire continuă la Schema 2, ca o reacție de cuplare alternativă între formula 2-C and 2-D, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între un compus organotin și o halogenură de aril (de exemplu, reacția de cuplare Stille) pentru a produce compusul cu formula (I). Cu reacția Stille, Z^{1a} în formula 2-C poate fi un fragment organotin ($-\text{SnR}_4$, unde R este o grupare alchil) și Z^{2a} în formula 2-D poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo. În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi bis(tri-*terf*-butilfosfin)paladiu(0).

Cu o referire continuă la Schema 2, o reacție de cuplare între formula 2-D și 2-E are loc pentru a produce un compus cu formula (I). În anumite situații, poate fi utilizată o reacție de cuplare între un carbanion fosfonat stabilizat și o aldehydă (de exemplu, reacția Horner-Wadsworth-Emmons).

Schema 3 este o altă sinteză reprezentativă a compușilor din variantele de realizare. Metodologia este compatibilă cu o mare varietate de funcționalități.

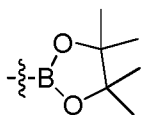
Schema 3



În Schema 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 și Q sunt astfel cum s-a definit în prezentul document. De asemenea, în Schema 3, astfel cum s-a descris mai jos, Y^{1a} , Z^{1a} și Z^{2a} sunt fragmente precursorare pentru formarea legăturilor și fragmentelor corespunzătoare din formula (I).

- 5 Materiile prime inițiale pot fi obținute din surse comerciale sau prin proceduri de sinteză bine stabilite. Sinteza formulei 1-D este descrisă mai jos în Schemele 4 și 5.

- 10 Cu o referire continuă la Schema 3, reacția de cuplare dintre formula 3-A și 1-D are loc pentru a produce formula 3-B. În anumite situații, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între o halogenură de aril și un compus organoboric (de exemplu, reacția de cuplare Suzuki). Cu o reacție de cuplare Suzuki, Z^{1a} din formula 3-A poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo și Z^{2a} în formula 1-D poate fi un acid boric sau ester de acid boric. În anumite cazuri, Z^{2a} este



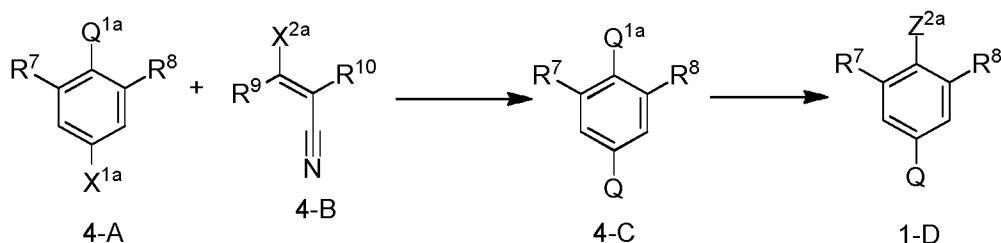
. În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi diclorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferocen paladiu sau diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu.

- 15 Cu o referire continuă la Schema 3, ca o reacție de cuplare alternativă între formula 3-A și 1-D, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între un compus organotin și o halogenură de aril (de exemplu, reacția de cuplare Stille) pentru a produce compusul cu formula (I). Cu reacția Stille, Z^{1a} din formula 1-C poate fi un fragment organotin ($-\text{SnR}_4$, unde R este o grupare alchil) și Z^{2a} în formula 1-D poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo. În anumite cazuri, etapa de cuplare include un catalizator de paladiu, cum ar fi bis(tri-*terț*-butilfosfin)paladiu(0).

- 20 Cu o referire continuă la Schema 3, o reacție de substituție nucleofilă între formula 3-benzile 3-C are loc pentru a produce un compus cu formula (I). Gruparea amino cu formula 3-C reacționează cu formula 3-B pentru a înlocui Y^{1a} , care este o grupare fugace, cum ar fi halogen, triflat, mesilat și tosilat. În anumite situații, Y^{1a} este halogen, cum ar fi iodo, bromo sau cloro.

- 25 Schema 4 prezintă o sinteză reprezentativă a formulei 1-D. Metodologia este compatibilă cu o mare varietate de funcționalități.

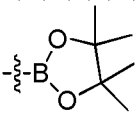
Schema 4



In Schema 4, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} și Q sunt astfel cum s-a definit în prezentul document. De asemenea, în Schema 4, astfel cum s-a descris mai jos, Q^{1a} , X^{1a} și X^{2a} sunt fragmente precursor pentru formarea legăturilor și fragmentelor corespunzătoare în formula 1-D. Materiile prime inițiale pot fi obținute din surse comerciale sau prin proceduri de sinteză bine stabilite.

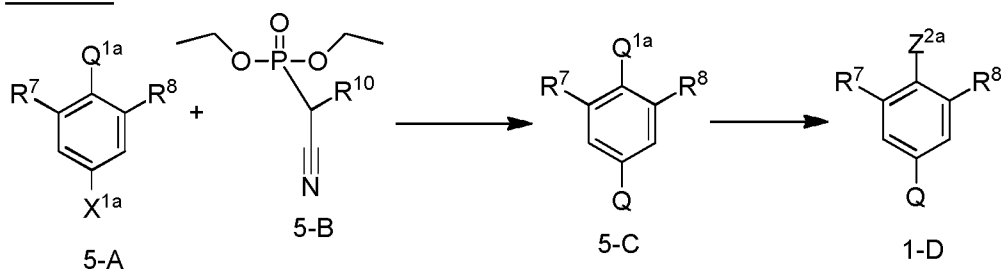
În Schema 4, reacția de cuplare dintre formula 4-A și 4-B are loc pentru a produce formula 4-C. În anumite cazuri, poate fi utilizată o reacție catalizată de paladiu între o halogenură de aril și un compus alchenă (de exemplu, reacția de cuplare Heck). Cu o reacție de cuplare Heck, X^{1a} din formula 4-A poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo și X^{2a} din formula 4-B poate fi hidrogen. Reacția de cuplare Heck poate fi efectuată în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu(II) într-o combinație cu tri(*o*-tolil)fosfină.

Cu o referire continuă la Schema 4, Q^{1a} din formula 4-A și 4-C este un fragment precursor la un acid boric sau ester de acid boric în formula 1-D, în care Z^{2a} este un acid boric sau ester de acid boric. O reacție de borilare a formulei 4-C are loc pentru a produce un compus cu formula 1-D. În anumite cazuri, o reacție de intercuplare a 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) cu o halogenura de aril (de exemplu, reacția de borilare Miyaura) poate fi utilizată. Cu o reacție de borilare Miyaura, Q^{1a} din formula 4-C poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo. În anumite cazuri, Formula 4-C poate reacționa cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-

dioxaborolan) pentru a obține formula 1-D, în care Z^{2a} este . În anumite cazuri, etapa de borilare include un catalizator de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu(II), în combinație cu dicloroclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină. Pot fi utilizate și alte reacții de borilare.

Schema 5 prezintă o altă sinteză reprezentativă a formulei 1-D. Metodologia este compatibilă cu o mare varietate de funcționalități.

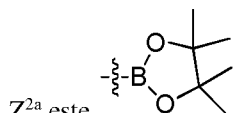
Schema 5



In Schema 5, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} și Q sunt astfel cum s-a definit în prezentul document. De asemenea, în Schema 5, astfel cum este descris mai jos, Q^{1a} și X^{1a} sunt fragmente precursor pentru formarea legăturilor și fragmentelor adecvate în formula 1-D. Materiile prime inițiale pot fi obținute din surse comerciale sau prin proceduri de sinteză bine stabilite.

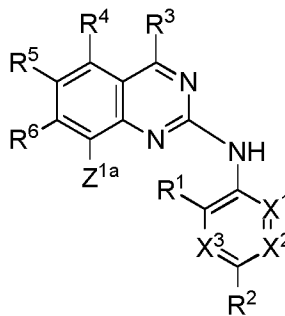
În Schema 5, reacția de cuplare dintre formula 5-A și 5-B are loc pentru a produce formula 5-C. În anumite situații, poate fi utilizată o reacție de cuplare între un carbanion fosfonat stabilizat și o aldehidă (de exemplu, reacția Horner-Wadsworth-Emmons). Cu o reacție Horner-Wadsworth-Emmons, X^{1a} în formula 4-A poate fi aldehidă sau cetonă (de exemplu, X^{1a} este -CHO sau -C(O) R^9).

Cu o referire continuă la Schema 5, Q^{1a} din formula 5-A și 5-C este un fragment precursor al unui acid boric în formula 1-D, în care Z^{2a} este un acid boric. O reacție de borilare cu formula 5-C are loc pentru a produce un compus cu formula 1-D. În anumite cazuri, o reacție de intercuplare a 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) cu o halogenură de aril (de exemplu, reacția de borilare Miyaura) poate fi utilizată. Cu o reacție de borilare Miyaura, Q^{1a} din formula 5-C poate fi o halogenură, cum ar fi iodo sau bromo. În anumite cazuri, Formula 5-C poate reacționa cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) pentru a se obține formula 1-D, în care

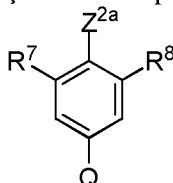


Z^{2a} este . În anumite cazuri, etapa de borilare include un catalizator de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu(II) în combinație cu dicloroclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină. Pot fi utilizate și alte reacții de borilare.

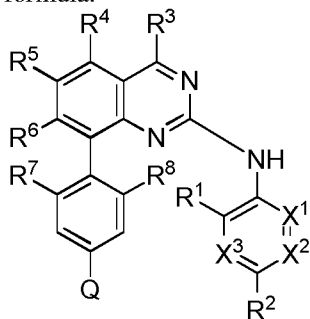
- 5 În consecință, și astfel cum este dezvăluit mai detaliat în prezentul document, prezenta descriere se referă la un procedeu de obținere a unui compus din prezenta descriere, procedeul incluzând:



reacția unui compus cu formula:



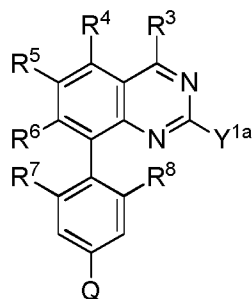
formula:



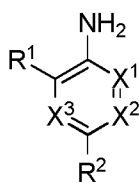
(1-D); astfel producand un compus cu formula

- 10 (I), în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , Z^{1a} , Z^{2a} și Q sunt definiți în prezentul document.

În consecință, și astfel cum este dezvăluit în detaliu în prezentul document, prezenta descriere se referă la un procedeu de obținere a unui compus din prezenta dezvăluire, procedeul incluzând:



reacția unui compus cu formula:



(3-C); astfel producand un compus cu formula

care $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, X^1, X^2, X^3, Y^{1a}$ și Q sunt definiți în prezentul document.

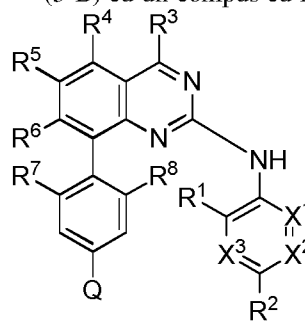
- 5 În anumite cazuri, procedeele de mai sus include în continuare etapa de formare a unei sări a unui compus din prezenta descriere. Variantele de realizare sunt direcționate către celelalte procedee dezvăluite în prezentul document; precum și la produsul obținut prin oricare dintre procedeele dezvăluite în prezentul document.

- 10 Dacă nu se specifică altfel, procedeele și tehnicile din prezentele variante de realizare sunt în general realizate conform metodelor convenționale bine cunoscute în domeniu și dezvăluite în diferite referințe generale și mai specifice care sunt citate și prezentate în prezenta descriere. Vezi, de exemplu, [Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009], [Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013].

Abreviere – Înțeles

- 15 Ac – Acetil
 B_{2pin_2} – 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)
 Bs – Broad singlet (singlet larg)
 $^{\circ}C$ – Grade Celsius
 D – Dublet
 20 DCM – Diclorometan
 Dd – Dublet de dublet
 DIPEA – *N,N*-Diizopropiletilamină
 DMF – *N,N*-Dimetilformamidă
 DMSO – Dimetilsulfoxid
 25 Dppf – 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen
 dtbpf – 1,1'-Bis(di-*tert*-butilfosfino)ferocen
 EC₅₀ – Jumătate din concentrația efectivă maximă
 Echiv/ech – Echivalente
 Et – Etil
 30 EtOH – Etanol
 G – Grame

(3-B) cu un compus cu formula:



(I), in

	CLPI – Cromatografie lichidă cu performanță înaltă
	hrs/h – Ore
	Hz – Herț
	<i>J</i> – Constanta de cuplare
5	CLSM – Cromatografie lichidă-spectrometrie de masă
	M – Molar
	m – Multiplet
	m/z – raport sarcină-masă
	M ⁺ – Vârful maxim de masă
10	Me – Metil
	mg – Miligram
	MHz – Megaherț
	min – Minut
	mL – Mililitru
15	mM – Milimolar
	mm – milimetru
	mmol – Milimol
	mol – Mol
	MS – spectrometrie de masă
20	MW – Cuptor cu microunde
	nM – Nanomolar
	NMP – <i>N</i> -Metil-2-pirolidonă
	RMN – Rezonanță magnetică nucleară
	P(oTol) ₃ – Tri(<i>o</i> -tolil)fosfină
25	P(<i>t</i> -Bu) ₃ – Tri- <i>tert</i> -butilfosfină
	Pd ₂ (dba) ₃ – Tris(dibenzilidenacetone)paladiu(0)
	q – Cvartet
	quant – Cantitativ
	R _f – Factor de retenție
30	TC/tc/t.c. – Temperatura camerei
	s – Singlet
	sat. – Saturat
	SPhos – Diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină
	t – Triplet
35	TFA – Acid trifluoroacetic
	TMS – Trimetilsilil
	Tr/tr – Timp de retenție

UV – Ultraviolet

wt. – Masă

Xantphos – (9,9-Dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină)

δ – Deplasare chimică

5 μL – Microlitru

μM – Micromolar

μmol – Micromol

Următoarele exemple sunt doar ilustrative și nu limitează în niciun fel această descriere. Dacă nu se specifică altfel, CLPÎ preparativă s-a efectuat pe un sistem CLPI Gilson, utilizând o coloană semipreparativă C18 Phenomenex Gemini de 10 microni de 21,2×250 mm și gradient 0-100% acetonitril în fază mobilă în apă cu acid trifluoroacetic de 0,1% la un debit de 20 mL/min.

Denumirile chimice pentru toți compușii obținuți au fost generate utilizând software-ul ChemBioDraw 12.0.

Deși structurile din exemplele de mai jos sunt trase ca anumiți izomeri geometrici, un anumit izomer geometric (de exemplu izomerul E sau Z) sau un raport al izomerilor E și Z pot fi indicați în titlul și/sau descrierea exemplului pentru a reprezenta rezultatele exemplului.

Următoarele metode au fost utilizate pentru purificarea și caracterizarea anumitor compuși descriși în următoarele Exemple.

20 Metoda CLSM 1 – coloană Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, 100 x 2 mm 3 microni, Acetonitril cu 0,1% acid formic, apă cu 0,1% acid formic; 0 min-7,0 min 0-100% ACN, debit de 0,5 mL/min.

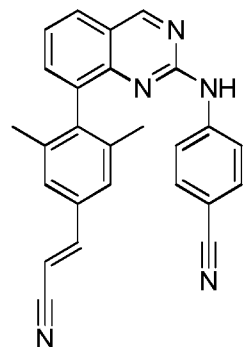
Metoda CLSM 2 – coloană Gemini 5u C18 110Å, 50 x 4,60 mm 5 microni; Acetonitril cu 0,1% acid acetic, Apă cu 0,1% acid acetic; Gradient: 0 min-3,5 min 5-100% ACN; debit de 2 mL/min.

25 Metoda CLSM 3 – coloană Kinetex 2,6μ C18 100Å, 50 x 3,00 mm; Acetonitril cu acid formic 0,1%, Apă cu acid formic 0,1%; Gradient: 0 min-1,4 min 2-100% ACN, 1,4 min-1,8 min ACN 100%, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN; Debit de 1,8 mL/min.

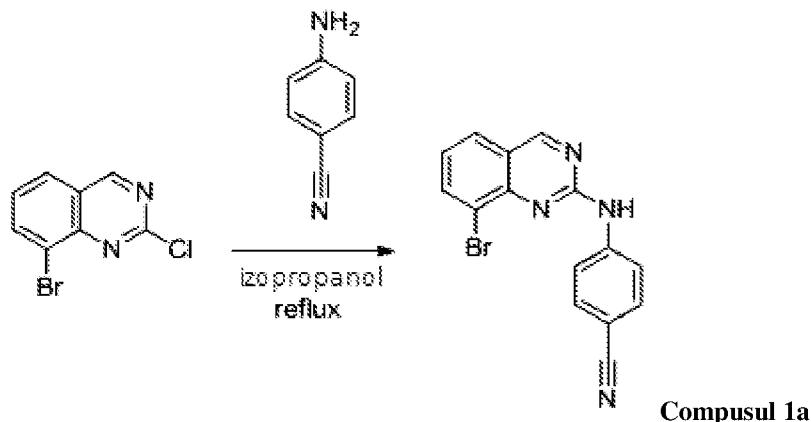
EXEMPLUL 1

30 (E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2il)amino)benzonitril –

Compusul 1

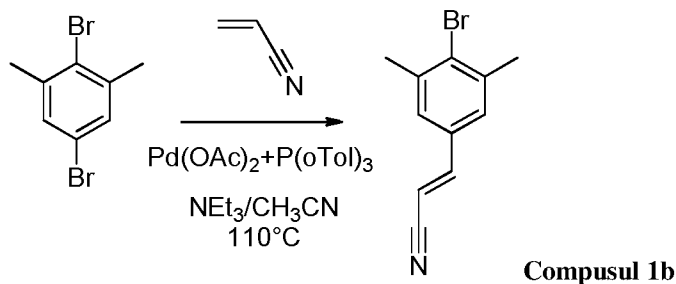


Etapa 1: Sinteza 4-((8-bromochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 1a)



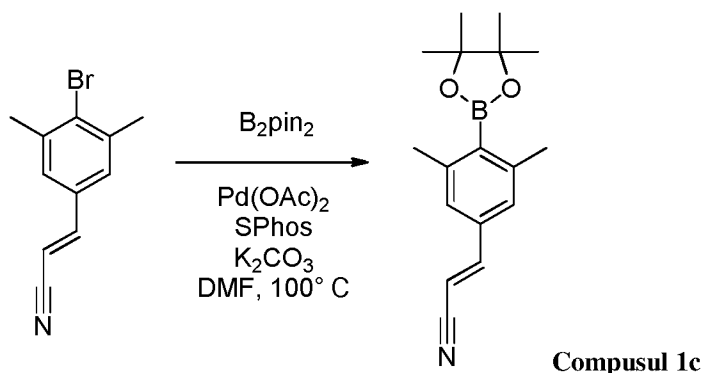
Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolină (1,0 g, 4,10 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609) și 4-cianoanilină (533 mg, 4,52 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol s-a încălzit sub reflux timp de 15 ore. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu izopropanol rece (2 x 10 mL). Produsul s-a uscat în aer pentru a produce compusul din titlu **1a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,28 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). SMIR: (IEP+) calculată pentru C₁₅H₁₀N₄Br [M+H] 325,00834, găsită 325,00821. CLSM (*m/z*) 325,0 [M+H], Tr = 4,69 min (metoda CLSM 1).

Etape 2: Sinteza (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 1b)



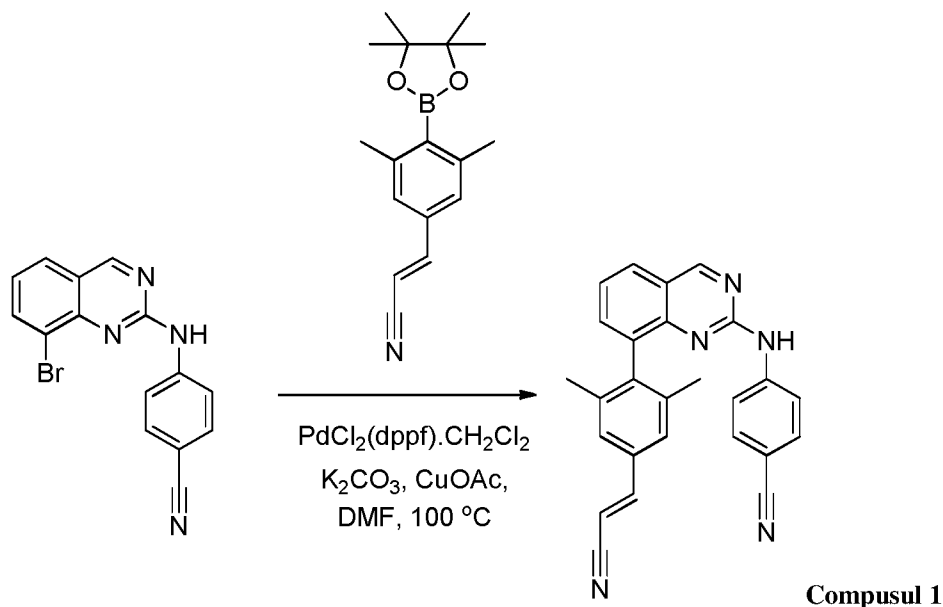
La o soluție de 2,5-dibromo-1,3-dimetilbenzen (2640 mg, 10 mmol, Oakwood Products, Inc. - 018507) în acetonitril anhidru (25 mL) s-a adăugat acetat de paladiu(II) (112 mg, 0,5 mmol), acrilonitril (131 mg, 0,5 mmol), tri(*o*-tolil)fosfină (131 mg, 0,5 mmol) și trietilamină (4 mL, 30 mmol), apoi amestecul s-a purjat cu argon și încălzit la 110°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită și stratul de filtrare s-a spălat cu tetrahidrofuran (10 mL). Filtratul s-a evaporat, apoi s-a redizolvat cu acetat de etil (50 mL). Soluția s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul de apă s-a extras din nou cu acetat de etil (50 mL). Organicele combinate s-au spălat cu soluție de săruri (30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu brut. Acesta s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-20% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a se obține produsul brut care s-a tratat în baie sonică cu hexan (10 mL) timp de 10 minute. Produsul s-a precipitat din soluție și s-a colectat prin filtrare. Solidele s-au spălat cu hexan rece pentru a produce compusul **1b**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 6H). CLSM (*m/z*) fără semnal SM, Tr = 2,78 min (metoda CLSM 2).

Etape 3: Sinteza (E)-3-(3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilului (Compusul 1c)



Un amestec de compus 1b (391 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (630 mg, 2,48 mmol), carbonat de potasiu (687 mg, 5 mmol), acetat de paladiu II) (19 mg, 0,08 mmol) și diciclohexil(2',6'-dimetoxi--[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină (SPhos, 85 mg, 0,21 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (20 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită și stratul de filtrare s-a spălat cu tetrahidrofuran (10 mL). Filtratul s-a evaporat apoi s-a redizolvat cu acetat de etil (50 mL). Soluția s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul apos s-a extras din nou cu acetat de etil (50 mL). Organicele combinate s-au spălat cu soluție de săruri (30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a obține un reziduu brut care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-20% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul 1c. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,37 (s, 12H). CLSM (*m/z*) 284,3 [*M*+*H*], Tr = 2,85 min (metoda CLSM 2).

Etapa 4: Sinteza (*E*)-4-((8-(4-(2-cyanovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 1)



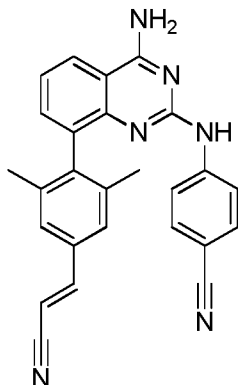
Un amestec de compus (50 mg, 0,15 mmol), compus 1c (129 mg, 0,45 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (100 mg, 0,12 mmol), carbonat de potasiu (64 mg, 0,45 mmol) și acetat de cupru(I) (19 mg, 0,15 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (5 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 15 ore. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și amestecul brut s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-30% acetat de etil în *izo*-hexani). Produsul brut s-a repurificat apoi pe CLPI (coloană preparativă Phenomenex Gemini 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu 1. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70–7,87 (m, 4H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). SMIR:

(IEP+) calculată pentru $C_{26}H_{20}N_5$ [M+H] 402,17132, găsită 402,17126. CLSM (m/z) 402,2 [M+H], Tr = 4,91 min (metoda CLSM 1).

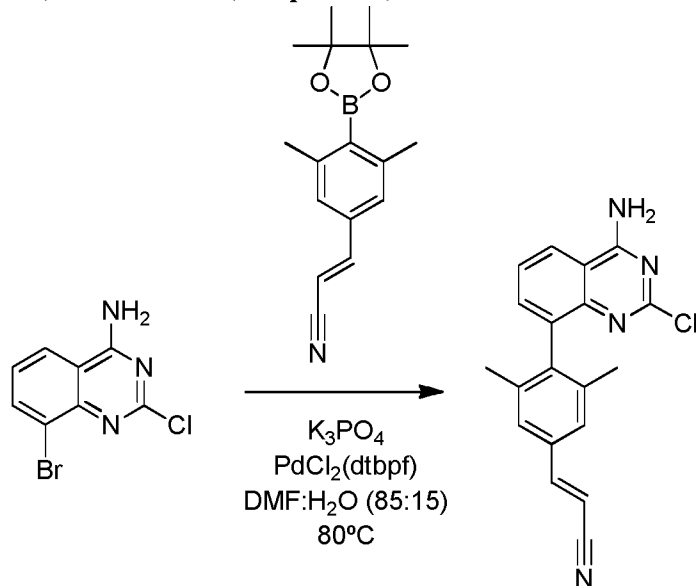
EXEMPLUL 2

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril

5 Compusul 2



Etapa 1: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-clorochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 2a)



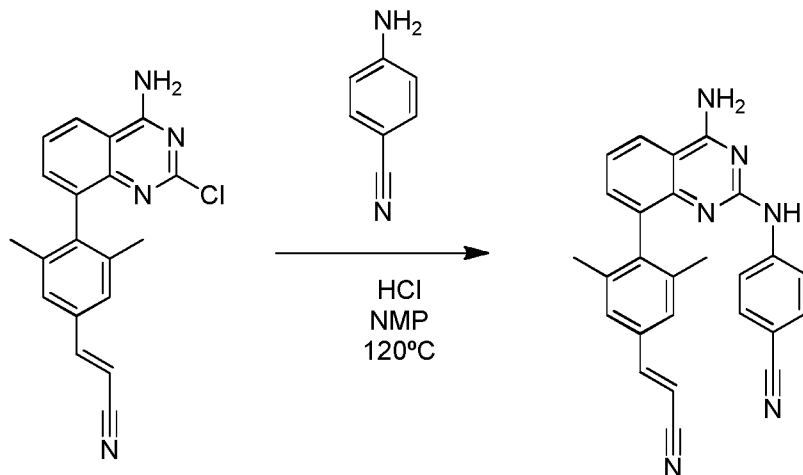
Compusul 2a

10 Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolin-4-amină (184 mg, 0,65 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compus 1c (184 mg, 0,65 mmol), fosfat de potasiu tribazic (159 mg, 0,75 mmol) și diclorură de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferocen paladiu (65 mg, 0,10 mmol) s-a dizolvat în amestec de *N,N*-dimetilformamidă:apă (85:15, 40 mL) în atmosferă de argon. Reacția s-a încălzit la 80°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu

15 apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 0,5 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a tratat cu eter dietilic într-o baie sonică. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **2a**. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (bs, 2H), 8,28 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,86 (s, 6H). CLSM (m/z) 335,2 [H], Tr = 2,48 min (metoda CLSM 2).

20

Etapa 2: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 2)

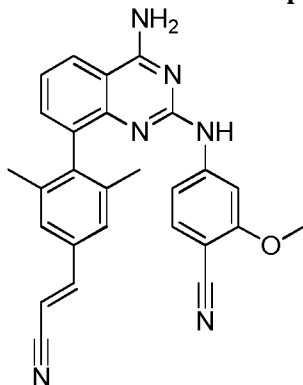
**Compusul 2**

Un amestec de compus 2a (100 mg, 0,30 mmol), 4-cianoanilină (46 mg, 0,388 mmol, Sigma-Aldrich) și soluție de clorură de hidrogen în 1,4-dioxan (4M, 7μL, 0,03 mmol) în

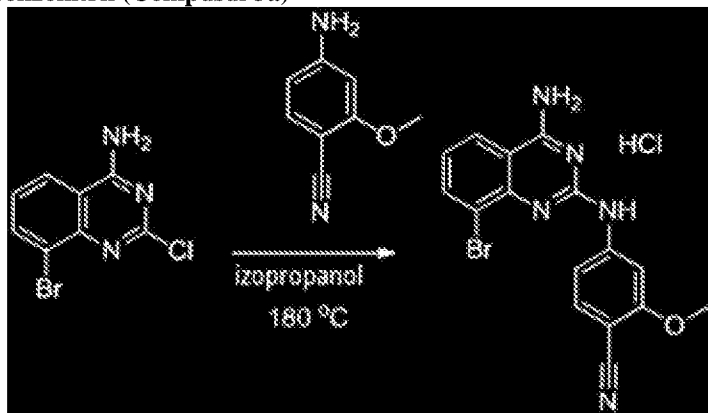
- 5 *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL) s-a încălzit la 120°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și s-a adăugat trietilamină (0,1 mL, 0,72 mmol). După 15 minute, s-a adăugat apă (5 mL) și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă. Reziduul brut s-a preluat într-un amestec de diclormetan și eter dietilic (1:1, 5 mL) și apoi s-a tratat într-o baie sonică timp de 3 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat cu eter dietilic (5 mL) pentru a produce
- 10 compusul din titlu **2**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,48 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,91 (s, 6H). SMIR: (IEP+) calculată pentru C₂₆H₂₁N₆ [M+H] 417,1822, găsită 417,1820. CLSM (m/z) 417,2 [M+H], Tr = 4,68 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 3

- 15 **(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitril – Compusul 3**

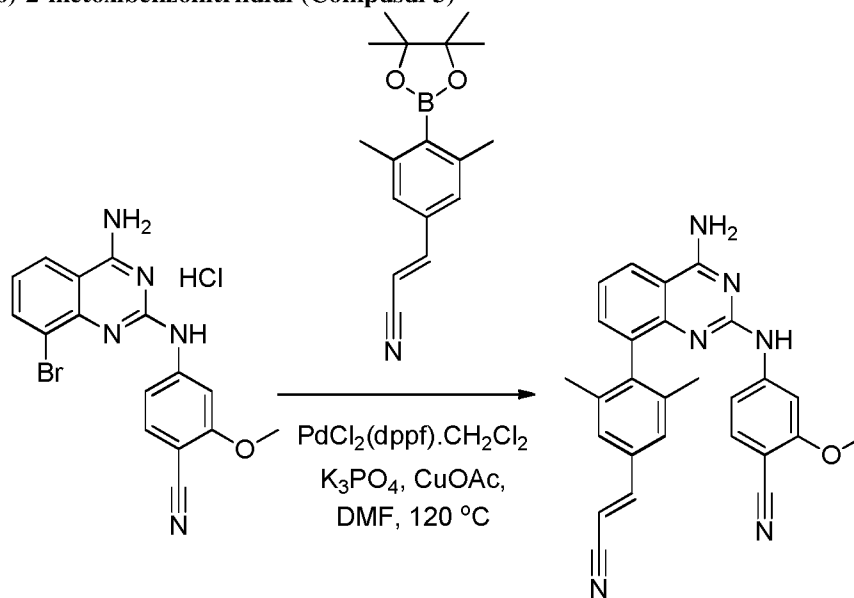


Eta 1: Sinteza hidroclorurii de 4-((4-amino-8-bromochinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitril (Compusul 3a)

**Compusul 3a**

Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolin-4-amină (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) și 4-amino-2-metoxibenzonitril (222 mg, 1,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-77827) în izopropanol (7 mL) s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 180°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu izopropanol rece și apoi cu eter dietilic și hexan pentru a produce compusul **3a** sub formă de sare de HCl. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,04 (m, 5H), 3,99 (s, 3H). CLSM (*m/z*) 370,3 [M+H], Tr = 2,43 min (metoda CLSM 2).

Etapa 2: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-2-metoxibenzonitrilului (Compusul 3)

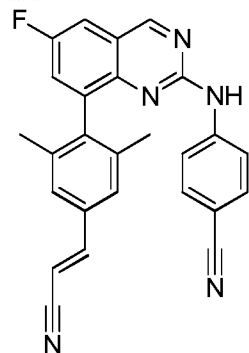


ul 3

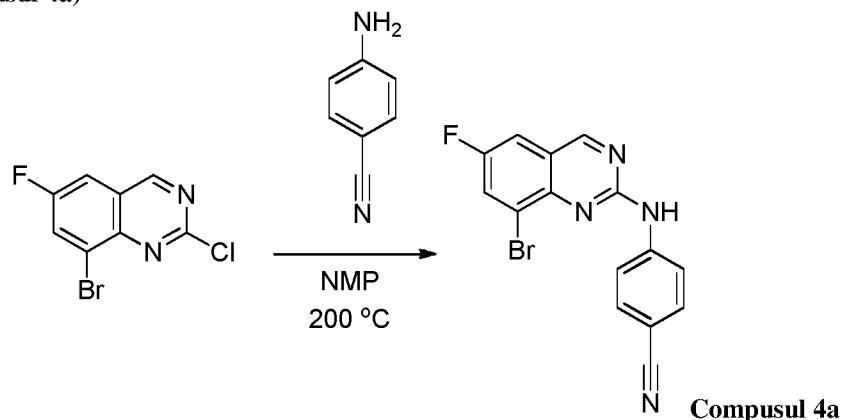
Un amestec format din compus 3a (50 mg, 0,14 mmol), compus 1c (76 mg, 0,27 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II), complex cu diclorometan (33 mg, 0,04 mmol), fosfat de potasiu tribazic (86 mg, 0,41 mmol) și acetat de cupru(I) (2 mg, 0,01 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (5 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 120°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 1 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 3 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă și amestecul brut s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 5-50% acetat de etil în *izo*-hexani). Produsul s-a repurificat apoi prin cromatografie în fază inversă (5-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **3**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (bs, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,42 (m, 5H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,26 – 6,95 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,93 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 447,4 [M+H], Tr = 2,39 min.

EXEMPLUL 4

(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 4

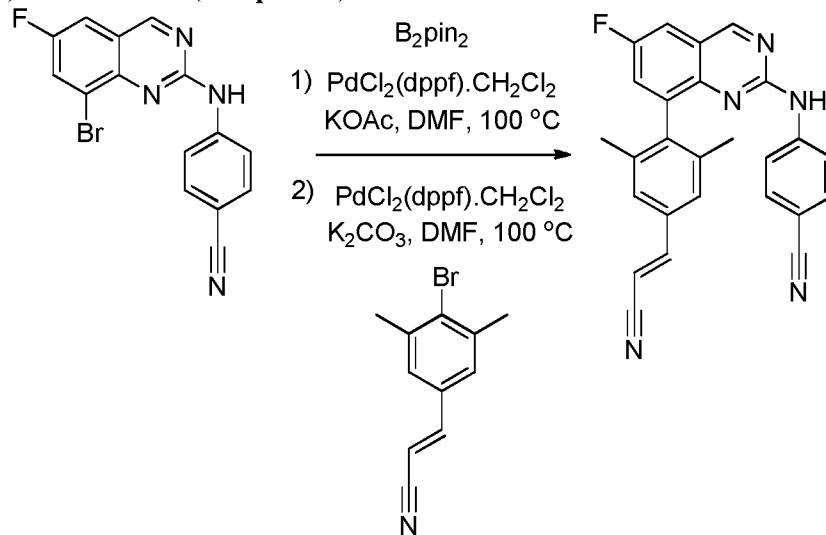


Etapa 1: Sinteza 4-((8-bromo-6-fluorochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 4a)



Un amestec de 8-bromo-2-cloro-6-fluorochinazolină (500 mg, 1,91 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358) și 4-aminobenzonitril (250 mg, 2,12 mmol, Sigma-Aldrich) în *N*-metilpirolidonă uscată s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 200°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 5-50% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **4a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). CLSM (*m/z*) 343,0 [M+H], Tr = 4,72 min (metoda CLSM 1).

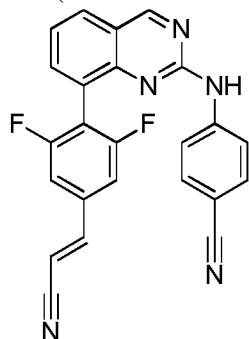
Etapa 2: Sinteza (*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 4)



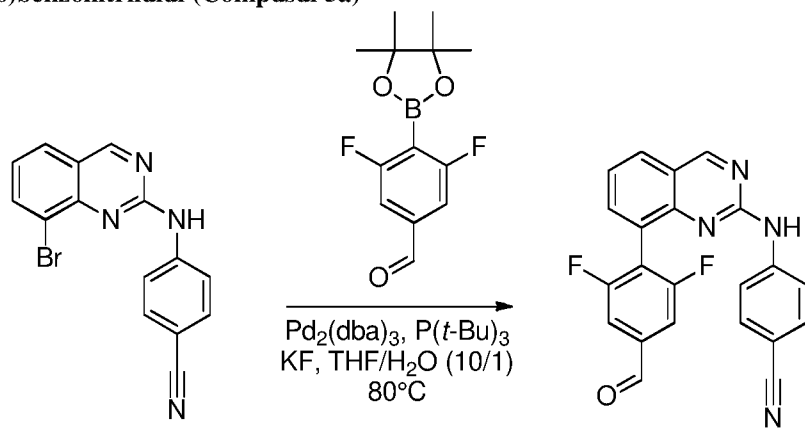
Un amestec de compus 4a (50 mg, 0,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (40 mg, 0,16 mmol), acetat de potasiu (60 mg, 0,61 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (50 mg, 0,061 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (5 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră. Un amestec de compus 4b (33 mg, 0,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (50 mg, 0,061 mmol) și carbonat de potasiu (90 mg, 0,65 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 5 ore, s-a răcit la temperatura camerei, s-a concentrat sub presiune redusă și s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la acetat de etil 5-50% în *izo*-hexani). Produsul brut s-a repurificat apoi pe CLPI (coloană preparativă Phenomenex Gemini 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **4**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 420,1 [M+H], Tr = 4,85 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 5

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-difluorofenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril
 Compusul 5 (amestec *E/Z* = 4/1)



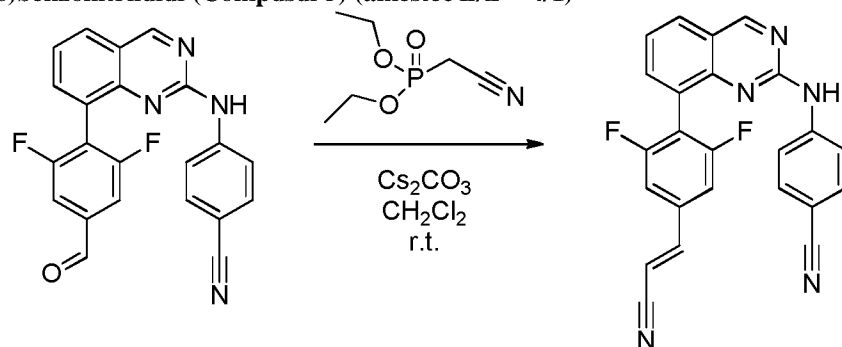
5 Etapa 1: Sinteza 4-((8-(2,6-difluoro-4-formilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 5a)



Compusul 5a

10 Un amestec de compus 1a (40 mg, 0,12 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehydă (66 mg, 0,24 mmol, Sigma-Aldrich) și fluorură de potasiu (24 mg, 0,4 mmol) într-un amestec de tetrahidrofuran/apă (10:1, 10 mL) s-a purjat cu argon și s-a adăugat tris(dibenzilidenacetona)paladiu(0) (68 mg, 0,07 mmol) urmat de tri-*tert*-butilfosfină (36 μL, 0,14 mmol). Acest amestec s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 20-80% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu 5a. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). CLSM (*m/z*) 387,1 [M+H], Tr = 4,67 min (metoda CLSM 1).

15 Etapa 2: Sinteza (*E*)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 5) (amestec *E/Z* = 4/1)



Compusul

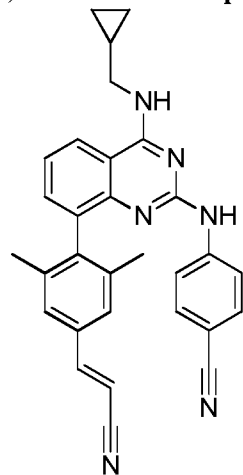
20 5

25 Carbonat de cesiu (1,5 g, 4,6 mmol) s-a adăugat la o soluție de compus 5a (70 mg, 0,18 mmol) și (cianometil)fosfonat de dietil (32 μL, 0,2 mmol) în diclormetan uscat (25 mL) și solventul s-a îndepărtat lent sub presiune redusă la 30°C. Amestecul de reacție rezultat s-a lăsat să stea peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat diclormetan la reziduu și solidele s-au filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin CLPÎ (coloană

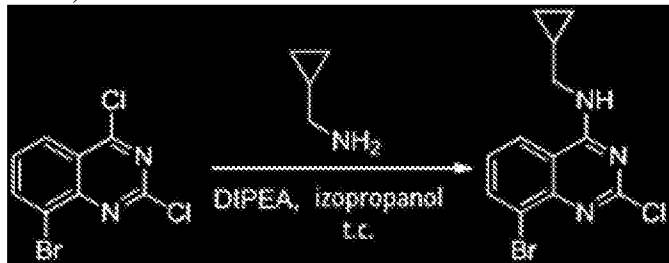
preparativă Phenomenex Gemini 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **5** ca un amestec de izomeri *E/Z* 4/1. ¹H RMN pentru izomerul *E* (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 – 8,12 (m, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H). CLSM (*m/z*) 410,1 [M+H], Tr = 4,76 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 6

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(ciclopropilmetil)amino)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 6

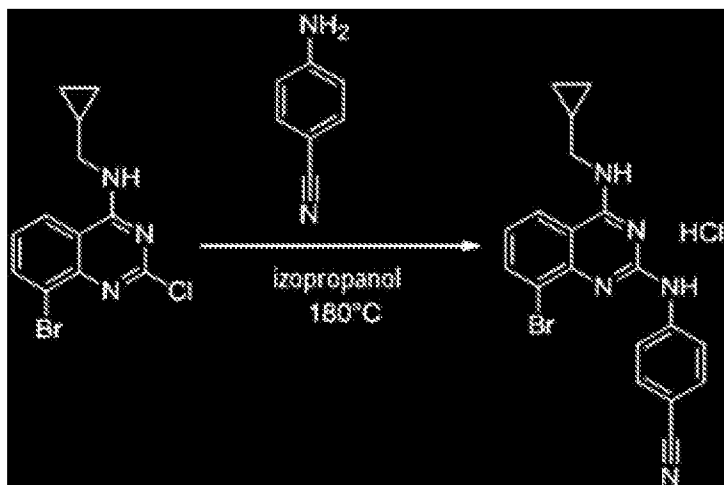


Etapa 1: Sinteza 8-bromo-2-cloro-*N*-(ciclopropilmetil)chinazolin-4-aminei (Compusul 6a)

**Compusul 6a**

Ciclopropilmetanamină (95 μL, 1,1 mmol) și *N*-etil-diizopropilamină (0,35 mL, 2 mmol) s-au adăugat la o soluție de 8-bromo-2,4-diclorochinazolină (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) în izopropanol (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (2x5 mL) și pentan (3x5 mL) pentru a se obține compusul din titlu **6a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 1H), 0,52 – 0,45 (m, 2H), 0,34 – 0,28 (m, 2H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₁₂H₁₂N₃BrCl [M+H] 311,9898, găsită 311,9898. CLSM (*m/z*) 312,0 [M+H], Tr 4,59 min (metoda CLSM 1).

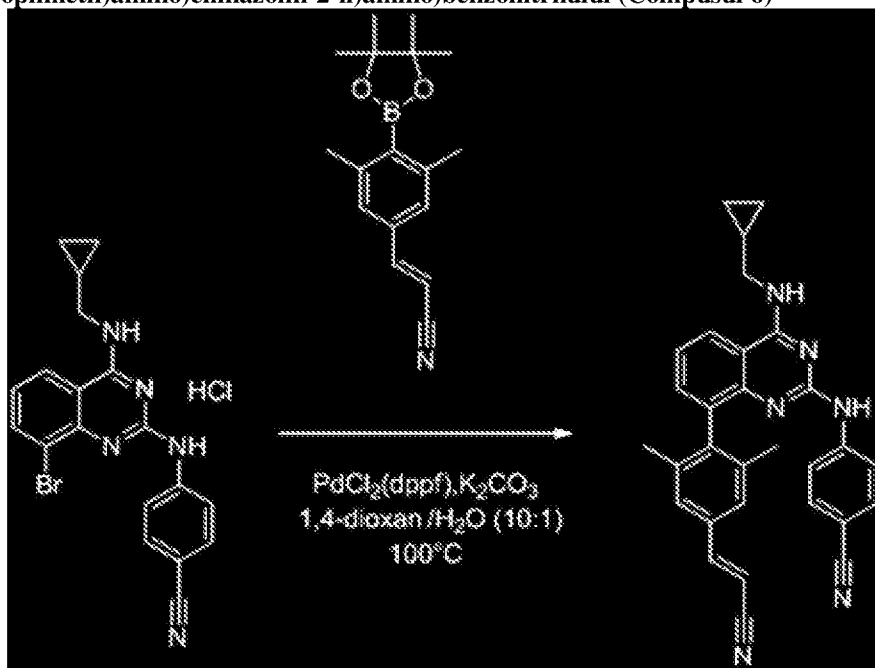
Etapa 2: Sinteza hidroclorurii de 4-((8-bromo-4-((ciclopropilmetil)amino)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 6b)



Compusul 6b

Un amestec de compus 6a (156 mg, 0,5 mmol) și 4-aminobenzonitril (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol (5 mL) s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 180°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu izopropanol rece și apoi de trei ori cu pentan pentru a produce compusul **6b** sub formă de sare de HCl. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 0,54 – 0,48 (m, 2H), 0,37 – 0,32 (m, 2H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₁₉H₁₇N₅Br [M+H] 394,0662, găsită 394,0661. CLSM (*m/z*) 394,0 [M+H], Tr 4,29 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-(ciclopropilmetil)amino)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 6)



Compu

sul 6

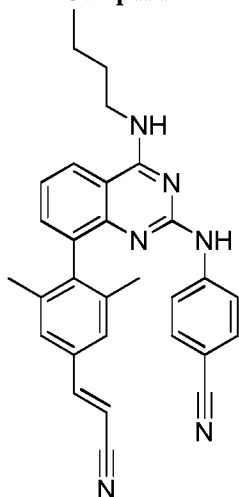
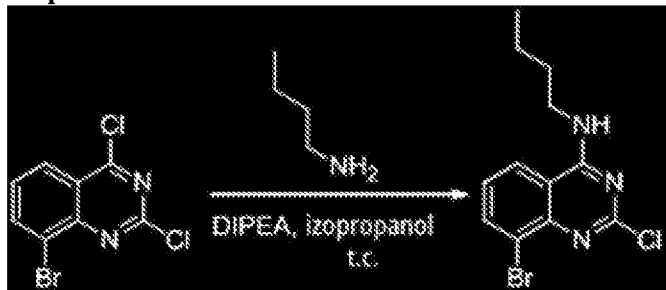
Un amestec de compus 6b (65 mg, 0,15 mmol), compus 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] diclorpaladiu(II), complex cu diclormetan (37 mg, 0,05 mmol) și carbonat de potasiu (104 mg, 0,75 mmol) în amestec de 1,4-dioxan și apă (10:1, 5 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 20-40% acetat de etil în *iso*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **6**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,47 – 3,43 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,53 – 0,47 (m, 2H), 0,35 – 0,30 (m, 2H). SMIR:

(IEP+) calculată pentru $C_{30}H_{27}N_6$ [M+H] 471,2292, găsită 471,2292. CLSM (m/z) 471,2 [M+H], Tr 4,05 min (metoda CLSM 1).

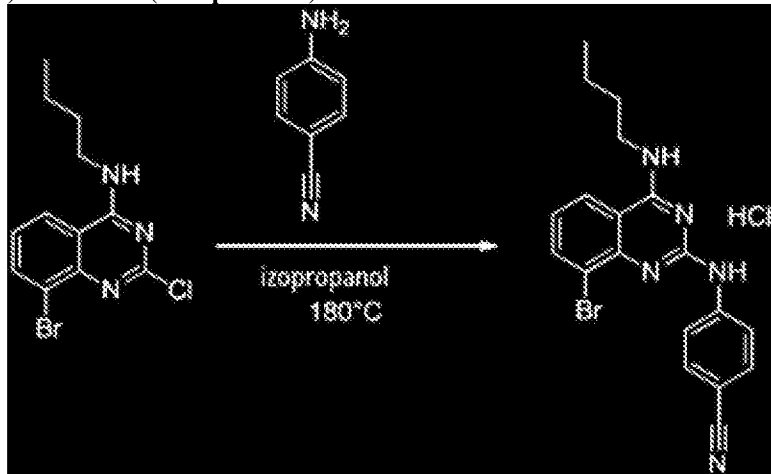
EXEMPLUL 7

(E)-4-((4-(Butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 7

5 **benzonitril – Compusul 7**

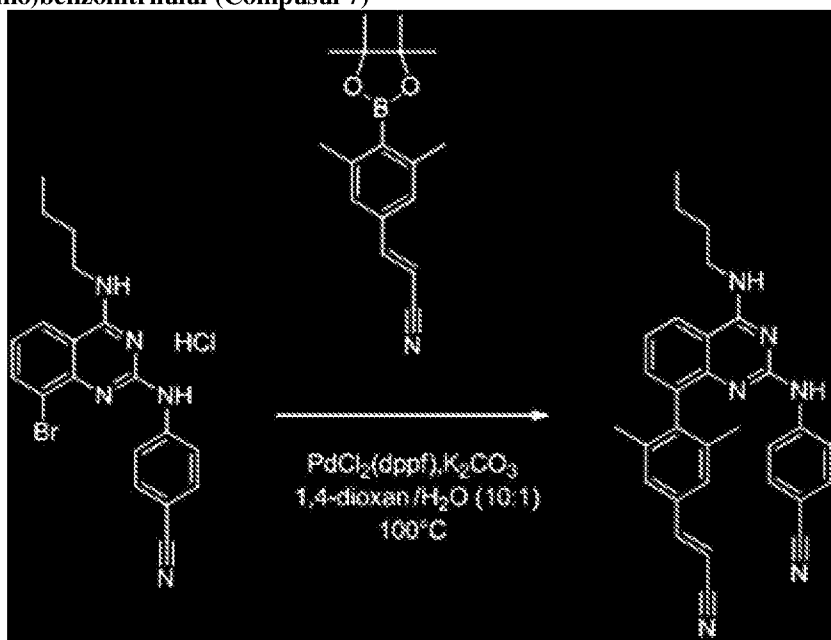
**Etapă 1: Sinteza 8-bromo-N-butil-2-clorochinazolin-4-aminei (Compusul 7a)****Compusul 7a**

10 n-Butilamină (109 μ L, 1,1 mmol) și *N*-etil-diizopropilamină (0,35 mL, 2 mmol) s-au adăugat la o soluție de 8-bromo-2,4-diclorochinazolină (278 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) în izopropanol (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (2x5 mL) și pentan (3x5 mL) pentru a se obține compusul din titlu **7a**. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru $C_{12}H_{14}N_3BrCl$ [M+H] 314,0054, găsită 314,0055. CLSM (m/z) 314,0 [M+H], Tr 4,76 min (metoda CLSM 1).

Etapă 2: Sinteza hidrociorurii de 4-((8-bromo-4-(butilamino)chinazolin-2-il)amino)benzonitril (Compusul 7b)**Compusul 7b**

Un amestec de compus 7a (157 mg, 0,5 mmol) și 4-aminobenzonitril (71 mg, 0,6 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol (5 mL) s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 180°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu izopropanol rece și apoi de trei ori cu pentan pentru a produce compusul 7b sub formă de sare de HCl. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,21 – 7,79 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,63 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₁₉H₁₉N₅Br [M+H] 396,0818, găsită 396,0816. CLSM (*m/z*) 396,1 [M+H], Tr 4,34 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (*E*)-4-(4-(butilamino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 7)



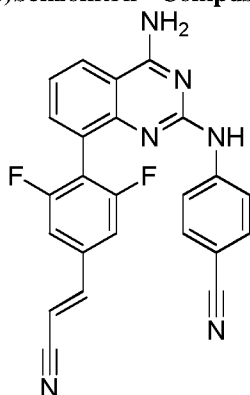
Compusul

7

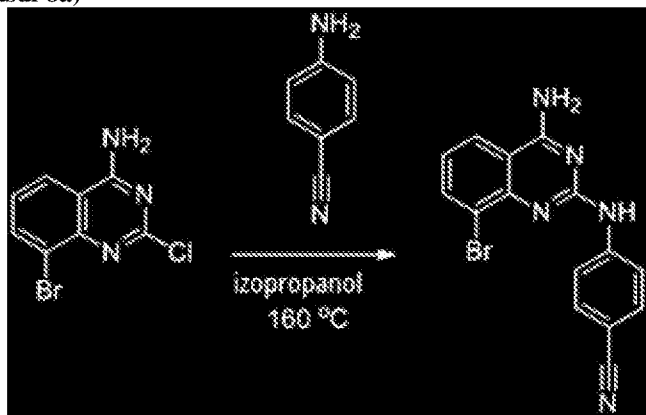
Un amestec de compus 7b (65 mg, 0,15 mmol), compus 1c (64 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] diclorpaladiu(II), complex cu diclormetan (37 mg, 0,05 mmol) și carbonat de potasiu (104 mg, 0,75 mmol) în amestec de 1,4-dioxan și apă (10:1, 5 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 1 oră. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 20-40% acetat de etil în izo-hexani) pentru a produce compusul din titlu 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). SM-IEP+*m/z* (%): 473 (100, M+H⁺), 495 (20, M+Na⁺); SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₃₀H₂₉N₆ [M+H] 473,2448, găsită 473,2448. CLSM (*m/z*) 473,3 [M+H], Tr 4,14 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 8

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 8 (amestec *E/Z* = 3/2)



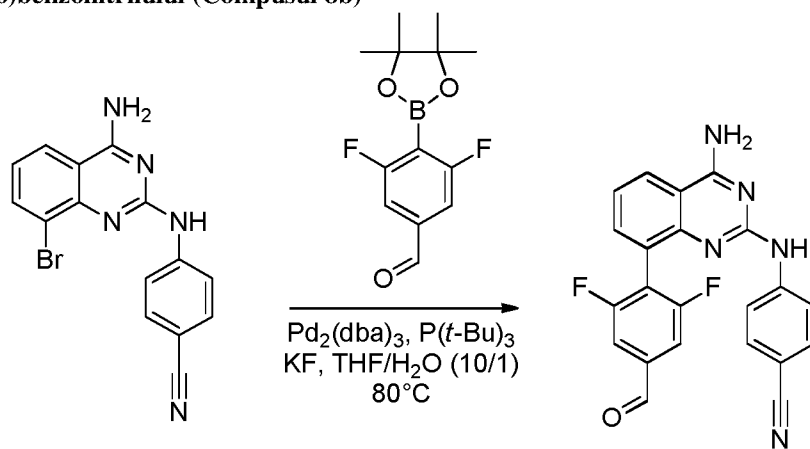
Etapa 1: Sinteza 4-((4-amino-8-bromochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 8a)



Compusul 8a

Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolin-4-amină (259 mg, 1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) și 4-aminobenzonitril (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol (5 mL) s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 160°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu izopropanol rece și apoi cu eter dietilic pentru a produce compusul 2a. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₁₅H₁₁N₅Br [M+H]⁺ 340,0192, găsită 340,0192. CLSM (m/z) 340,0 [M+H]⁺, Tr = 4,06 min (metoda CLSM 1).

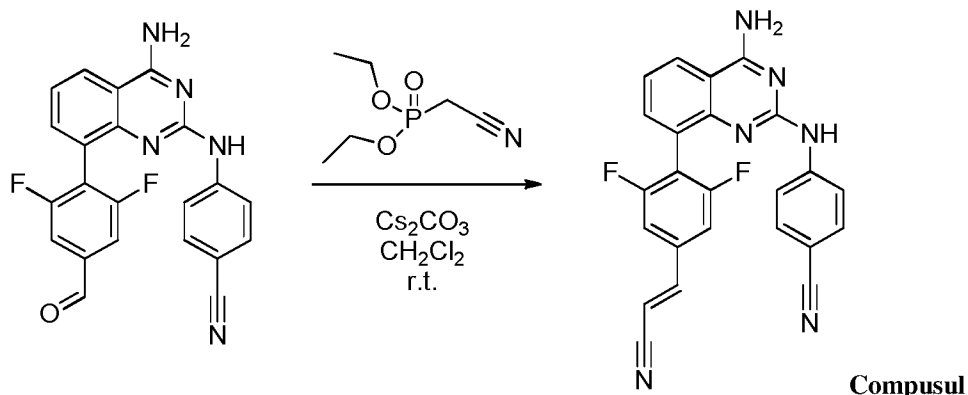
Etapa 2: Sinteza 4-((4-amino-8-(2,6-difluoro-4-formilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 8b)



Compusul 8b

Un amestec de compus 8a (120 mg, 0,36 mmol), 3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehydă (285 mg, 1,06 mmol, Sigma-Aldrich) și fluorură de potasiu (102 mg, 1,76 mmol) într-un amestec de tetrahidrofuran/apă (10:1, 30 mL) s-a purtat cu argon și s-a adăugat tris(dibenzilidenacetona)paladiu(0) (195 mg, 0,213 mmol) urmat de tri-*ter*-butilfosfină (103 μL, 0,43 mmol). Amestecul s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 20-80% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu 8b. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,87-7,73 (m, 6H), 7,44-7,34 (m, 3H). CLSM (m/z) 401,9 [M+H]⁺, Tr = 4,28 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-difluorofenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 8) (amestec E/Z = 3/2)



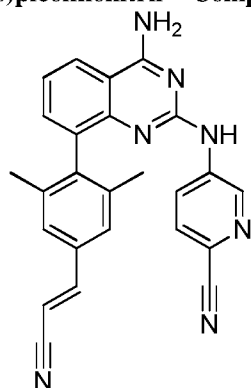
8

Carbonat de cesiu (2,5 g, 7,69 mmol) a-a adăugat la o soluție de compus 8b (74 mg, 0,18 mmol) și (cianometil)fosfonat de dietil (30 μL, 0,18 mmol) în diclormetan uscat (25 mL) și solventul s-a îndepărtat lent sub presiune redusă la 30°C. Amestecul de reacție rezultat s-a lăsat să stea peste noapte la temperatura camerei. S-a adăugat diclormetan la reziduu și solidele s-au filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduuul s-a purificat prin CLPÎ (coloană preparativă Phenomenex Gemini 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **8** ca un amestec de izomeri *E/Z* 3/2.

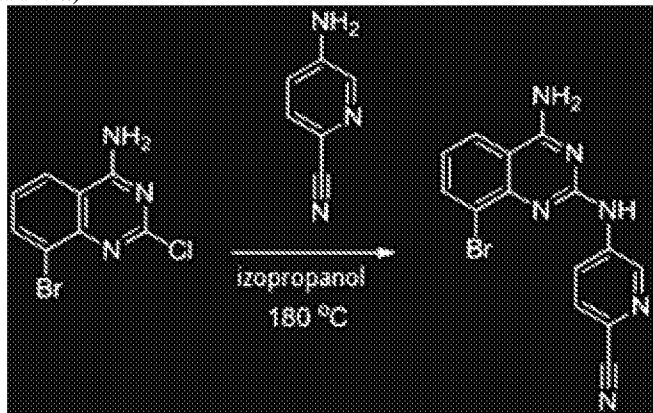
¹H RMN pentru izomerul *E* (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H). CLSM (*m/z*) 424,9 [*M*+*H*], Tr = 3,46 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 9

(*E*)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)picolinonitril – Compusul 9



Etapa 1: Sinteza 5-((4-amino-8-bromochinazolin-2-il)amino)picolinonitrilului (Compusul 9a)

**Compusul 9a**

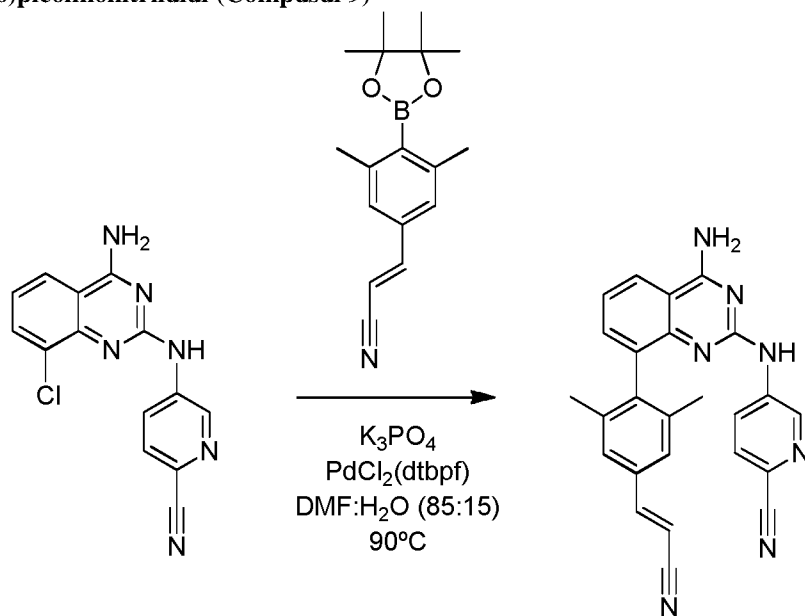
20

Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolin-4-amină (500 mg, 1,9 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702) și 5-aminopicolinonitril (253 mg, 2,1 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26123) în izopropanol (10 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon într-un cuptor cu microunde la 180°C timp

de 8 ore. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu izopropanol rece și apoi cu eter dietilic și hexan pentru a obține compusul **9a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,35 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 8,85 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H). CLSM (*m/z*) 343,2 [*M*+*H*], *Tr* = 2,31 min.

5

Etapa 2: Sinteza (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)picolinonitrilului (Compusul 9)



Compusul 9

Compus 9a (150 mg, 0,44 mmol), compus 1c (498 mg, 1,76 mmol), fosfat de potasiu tribazic (560 mg, 2,64 mmol) și hidrociorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferocen paladiu (57 mg, 0,09 mmol) s-au dizolvat în amestec de *N,N*-dimetilformamidă:apă (85:15, 25 mL) în atmosferă de argon. Reacția s-a încălzit la 90°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat. Stratul de apă s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au spălat de două ori cu soluție de săruri și s-au uscat pe sulfat de magneziu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-40% acetat de etil și metanol (4/1) în *izo*-hexani). Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul solid s-a tratat cu amestec de hexan/eter dietilic (5:1) în baie sonică timp de 5 minute, s-a filtrat și s-a spălat cu hexan pentru a produce compusul din titlu **9**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 418,3 [*M*+*H*], *Tr* = 2,47 min (metoda CLSM 2).

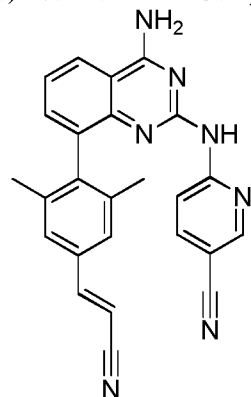
20

15

EXEMPLUL 10

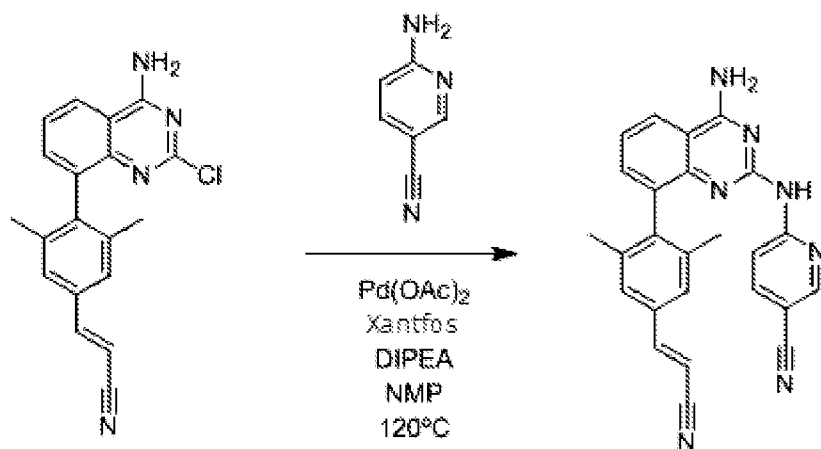
(E)-6-(4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 10

25



Sinteza

(E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 10)



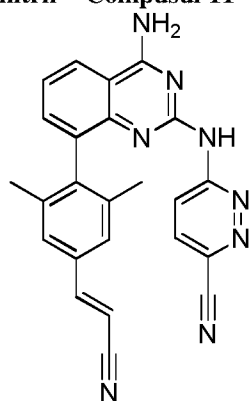
Compusul

10

Compus 2a (820 mg, 2,45 mmol), 6-aminonicotinonitril (875 mg, 7,35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diizopropiletilamină (2,53 g, 19,6 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (142 mg, 0,25 mmol) și acetat de paladiu(II) (55 mg, 0,25 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (40 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 0,05 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu amestec de eter dietilic/diclorometan (1:1) în baie sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **10**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,57 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 3H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 418,3 [*M*+*H*], Tr = 1,82 min (metoda CLSM 2).

EXEMPLUL 11

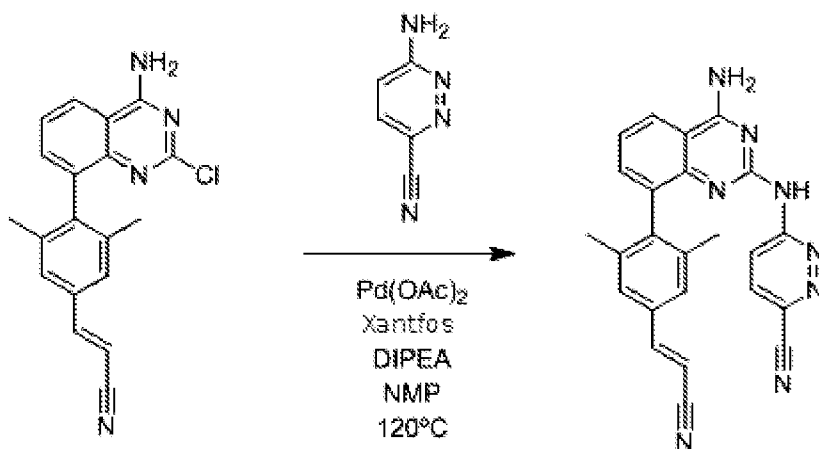
(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)piridazin-3-carbonitril – Compusul 11



Sinteza

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)piridazin-3-carbonitrilului (Compusul 11)

67



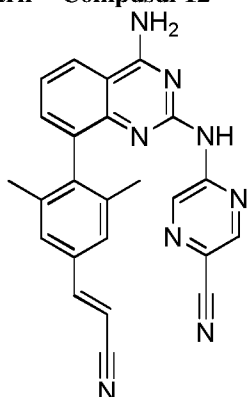
Compusul

11

Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-aminopiridazin-3-carbonitril (22 mg, 0,18 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diizopropiletilamină (62 mg, 0,47 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (3 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1 mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a purificat prin cromatografie CLPÎ în fază inversă (0-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului 11. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (bs, 1H), 8,09 (bs, 1H), 7,78 – 7,39 (m, 6H), 6,54 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 419.3 [M+H], Tr = 2,03 min (metoda CLSM 2).

EXEMPLUL 12

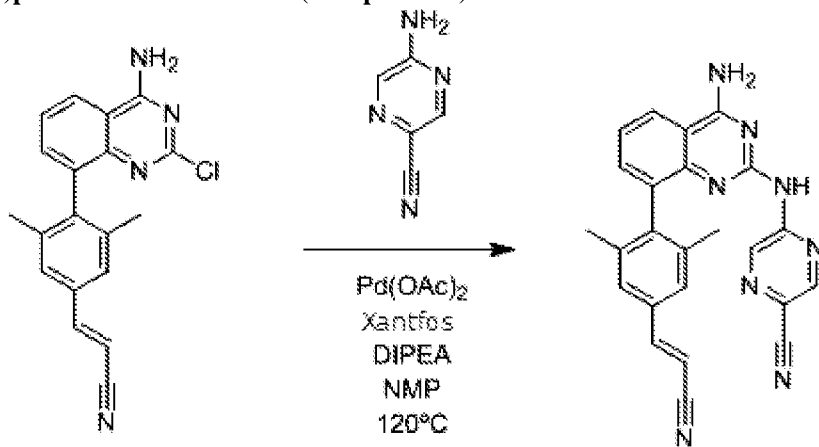
(*E*)-5-(4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)pirazin-2-carbonitril – Compusul 12



15

Sinteza

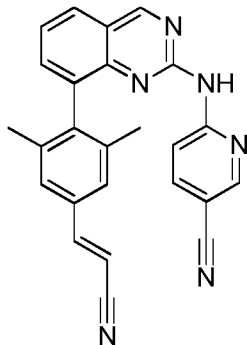
(*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)pirazin-2-carbonitrilului (Compusul 12)



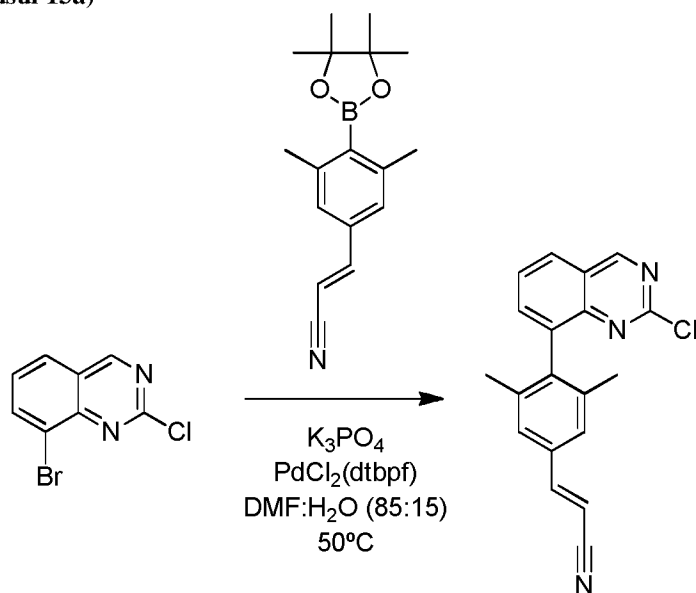
Compusul

12

Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitril (22 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), *N,N*-diizopropiletilamină (62 mg, 0,47 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (3 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1 mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzită la 120°C într-un vas etanș timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a purificat prin cromatografie în fază inversă (0-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **12**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (bs, 1H), 8,36 (bs, 1H), 7,85 – 7,28 (m, 6H), 6,59 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 419,3 [M+H], Tr = 1,89 min (metoda CLSM 2).

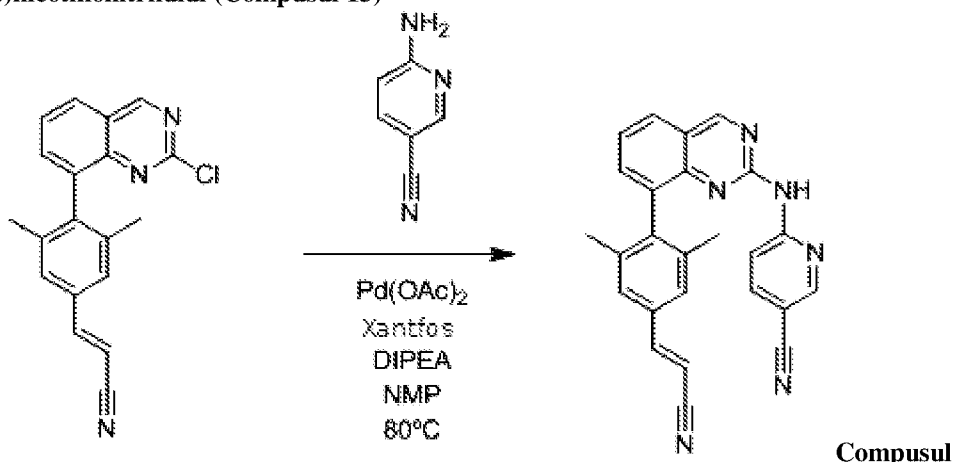
EXEMPLUL 13**(*E*)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitril****Compusul 13**

Etapă 1: Sinteza (*E*)-3-(4-(2-clorochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 13a)

**Compusul 13a**

Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolină (500 mg, 2,05 mmol, Ark Pharm Inc, AK-27609), compus 1c (776 mg, 2,67 mmol), fosfat de potasiu tribazic (633 mg, 3,08 mmol) și diclorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferocen paladiu (134 mg, 0,21 mmol) s-a dizolvat în amestec de *N,N*-dimetilformamidă: apă (85:15, 10 mL) în atmosferă de argon. Reacția s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 0,5 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu amestec suplimentar de hexan/acetat de etil. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a tratat cu eter dietilic într-o baie sonică. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **13a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,50 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 320,1 [M+H], Tr = 1,40 min (metoda CLSM 3).

Etapa 2: Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 13)



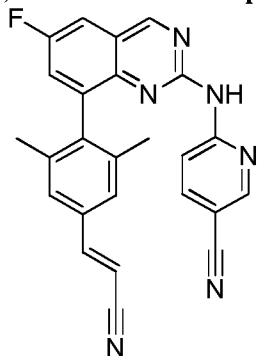
13

5 Compus 13a (508 mg, 1,60 mmol), 6-aminonitril (567 mg, 4,77 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diizopropiletilamină (1,64 g, 12,71 mmol), 9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (93 mg, 0,16 mmol) și acetat de paladiu(II) (36 mg, 0,16 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (10 mL). Reacția s-a încălzit la 80°C într-un vas etanș timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 0,5 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu amestec suplimentar de hexan/acetat de etil. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu eter dietilic în baia sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **13**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,1, 7,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 3H), 6,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,89 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 403,2 [*M*+*H*], Tr = 1,48 min (metoda CLSM 3).

20

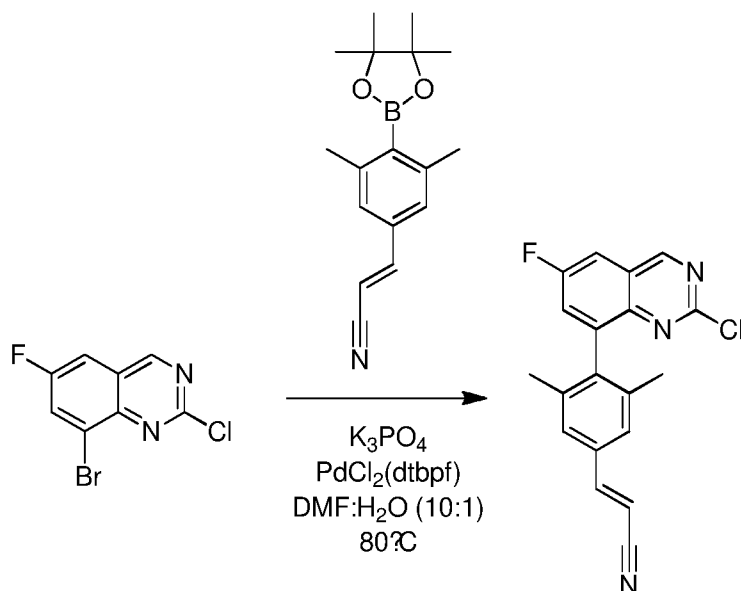
EXEMPLUL 14

(E)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 14



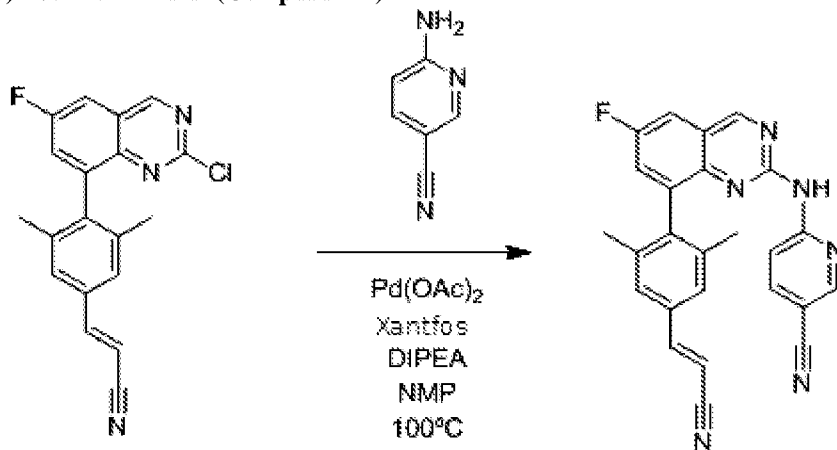
25

Etapa 1: (E)-3-(4-(2-cloro-6-fluorochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 14a)

**Compusul 14a**

Un amestec de compus 1c (100 mg, 0,35 mmol), 8-bromo-2-cloro-6-fluorochinazolină (100 mg, 0,38 mmol, Ark Pharm Inc, AK-93358), diclorură de 1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferocen paladiu (50 mg, 0,08 mmol) și fosfat de potasiu tribazic monohidrat (200 mg, 0,77 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (3 mL) și apă (0,3 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la temperatura de 80°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a evaporat până la uscare și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel. Acesta s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a obține compusul **14a**. CLSM (*m/z*) 337,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,52 min (metoda CLSM 1).

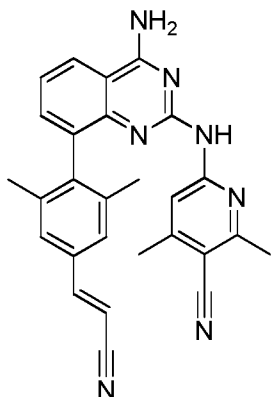
Etapă 2: Sinteza (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 14)

**Compusu****114**

Compus 14a (100 mg, 0,30 mmol), 6-aminonicotinonitril (200 mg, 1,68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diizopropiletilamină (0,5 mL, 2,86 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (180 mg, 0,31 mmol) și acetat de paladiu(II) (40 mg, 0,18 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (3 mL). Reacția s-a încălzit la 100°C într-un vas etanș timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 60-100% acetat de etil în *izo*-hexani și apoi gradient de la 0-20% metanol în acetat de etil) pentru a produce compusul din titlu **14**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,01 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 420,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,62 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 15

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-2,4-dimetilnicotinonitril – Compusul 15



Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the coupling of a substituted benzimidazole derivative (with an amino group and a chlorine atom) and a substituted pyridine derivative (with a cyano group). The reaction conditions are Pd(OAc)₂, Xantphos, DIPEA, NMP, and 120°C. The product is a biaryl compound where the two aromatic systems are coupled via a biaryl bond.

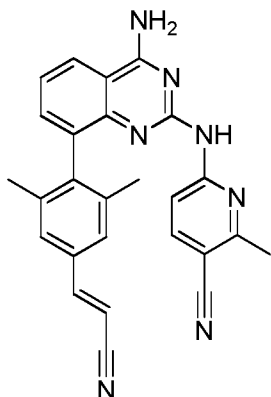
Compus

5 ul 15

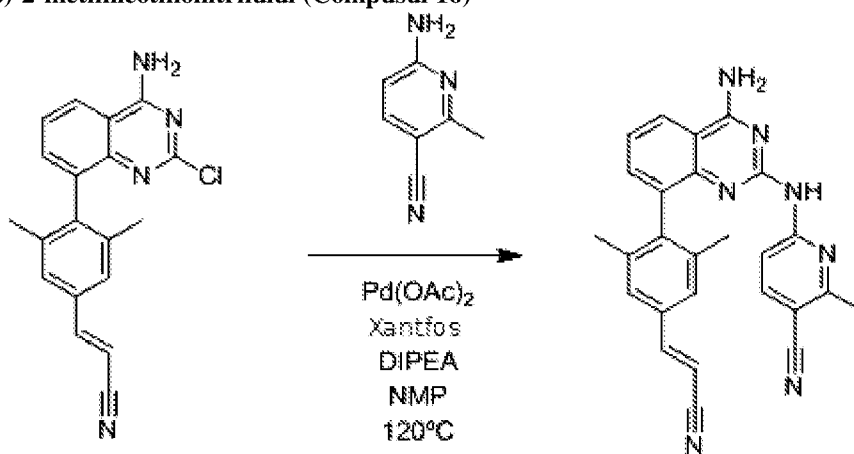
Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitril (26 mg, 0,18 mmol, Key Organics Ltd, 1X-0933), *N,N*-diizopropiletilamină (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (4 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu și această soluție s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu eter dietilic în baie sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **15**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,99 – 7,47 (m, 5H), 7,41-7,10 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,41 (bs, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,62 (bs, 3H). CLSM (m/z) 446.4 [M+H]⁺, Tr = 1,19 min (metoda CLSM 3).

EXEMPLUL 16

20 **(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitril – Compusul 16**



Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilului (Compusul 16)

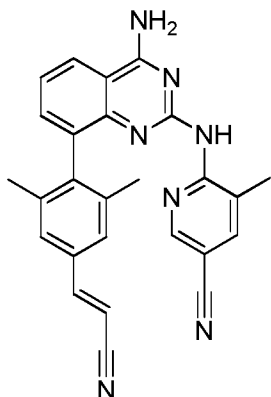


Compusul 16

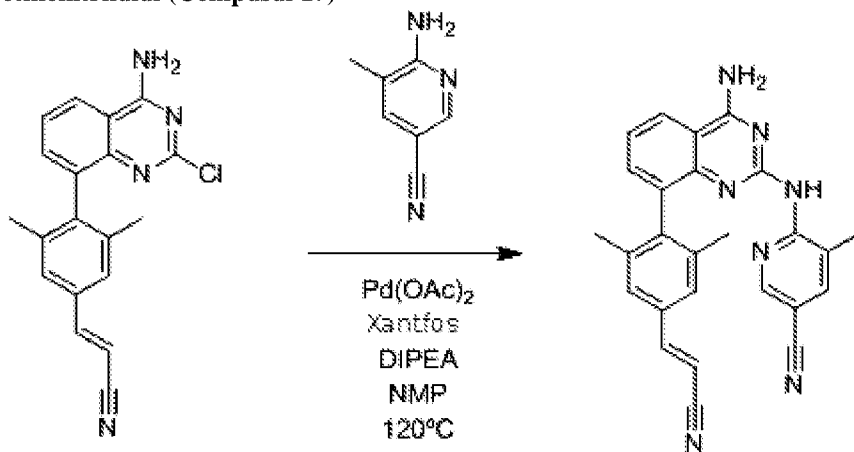
5 **ul 16**
 10 Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-2-metilnicotinonitril (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-78835), *N,N*-diizopropiletilamină (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (4 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1 mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu și această soluție s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu eter dietilic în baie sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu **16**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 432.4 [*M*+*H*], Tr = 1,15 min (metoda CLSM 3).

20 **EXEMPLUL 17**

(E)-6-(4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-5-metilnicotinonitril – Compusul 17



Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-5-metilnicotinonitrilului (Compusul 17)

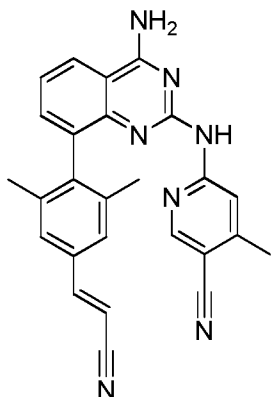


Compusul 17

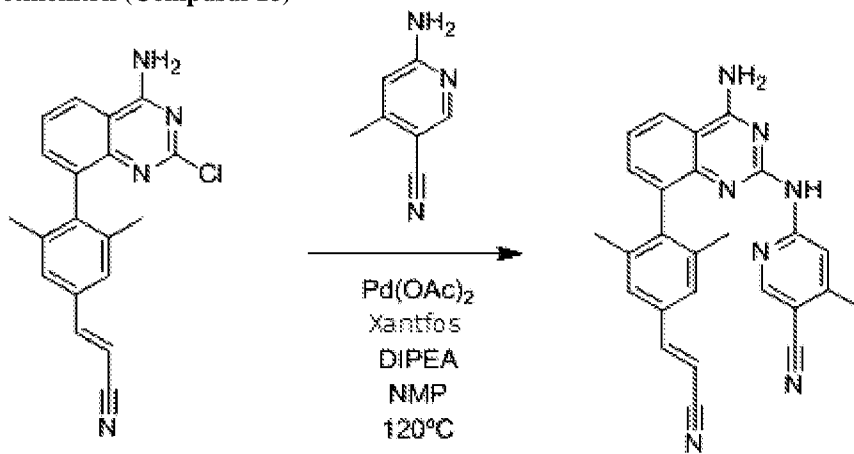
Compusul 17
 Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-5-metilnicotinonitril (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-25043), *N,N*-diizopropiletilamină (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (4 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1 mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu și această soluție s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu eter dietilic în baie sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a produce compusul din titlu 17.¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 1H), 7,91 – 7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 432,4 [*M*+*H*], Tr = 1.19 min (metoda CLSM 3).

EXEMPLUL 18

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitril – Compusul 18



Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)-4-metilnicotinonitril (Compusul 18)

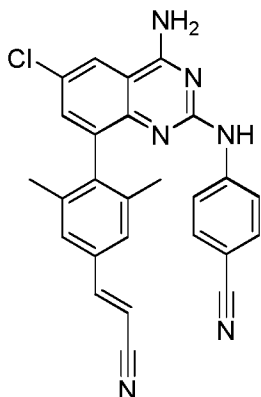


Compusul 18

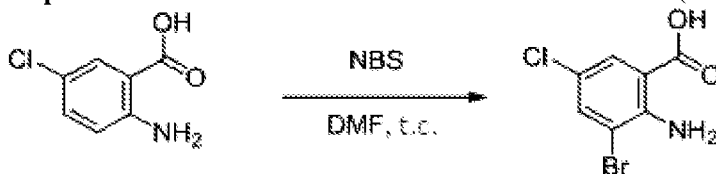
Compusul 18
 Compus 2a (20 mg, 0,06 mmol), 6-amino-4-metilnicotinonitril (24 mg, 0,18 mmol, Ark Pharm Inc, AK-80125), *N,N*-diizopropiletilamină (622 mg, 0,48 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (4 mg, 0,006 mmol) și acetat de paladiu(II) (1 mg, 0,006 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu și această soluție s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut s-a tratat cu eter dietilic în baie sonică timp de 5 minute. Compusul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu eter dietilic și o dată cu hexan pentru a obține compusul din titlu **18**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 1H), 7,90 – 7,62 (m, 5H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 432,3 [*M*+*H*], Tr = 1,25 min (metoda CLSM 3).

EXEMPLUL 19

(*E*)-4-((4-Amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 19



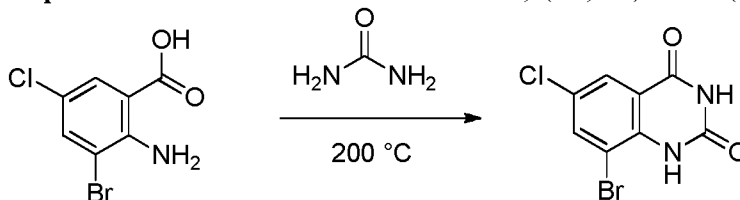
Eta 1: Sinteza acidului 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoic (Compusul 19a)



Compusul 19a

Un amestec de acid 2-amino-5-clorobenzoic (5 g, 29 mmol, Ark Pharm Inc, AK-26989) și *N*-bromosuccinimidă (5,4 g, 30 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (400 mL) și produsul s-a extras cu eter dietilic (400 mL). Faza organică s-a spălat cu soluție de săruri (200 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a concentrat sub presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu **19a**. CLSM (*m/z*) 250,0 [*M*+*H*], *Tr* = 4,05 min (metoda CLSM 1).

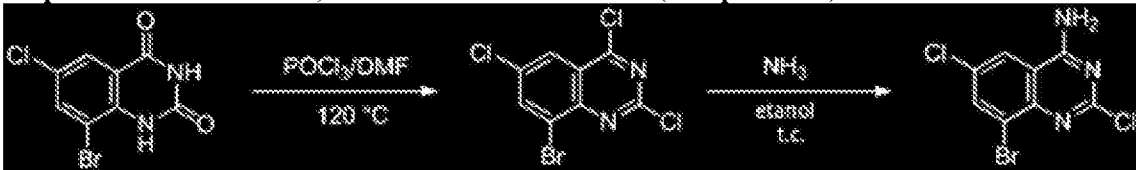
Eta 2: Sinteza 8-bromo-6-clorochinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dionei (Compusul 19b)



Compusul 19b

Un amestec de compus 19a (5,3 g, 21 mmol) și uree (30 g, 500 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a diluat cu metanol (100 mL) și produsul s-a filtrat. Solidul s-a spălat cu apă (50 mL) și metanol (50 mL) pentru a produce compusul din titlu **19b**. CLSM (*m/z*) 275,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,32 min (metoda CLSM 1).

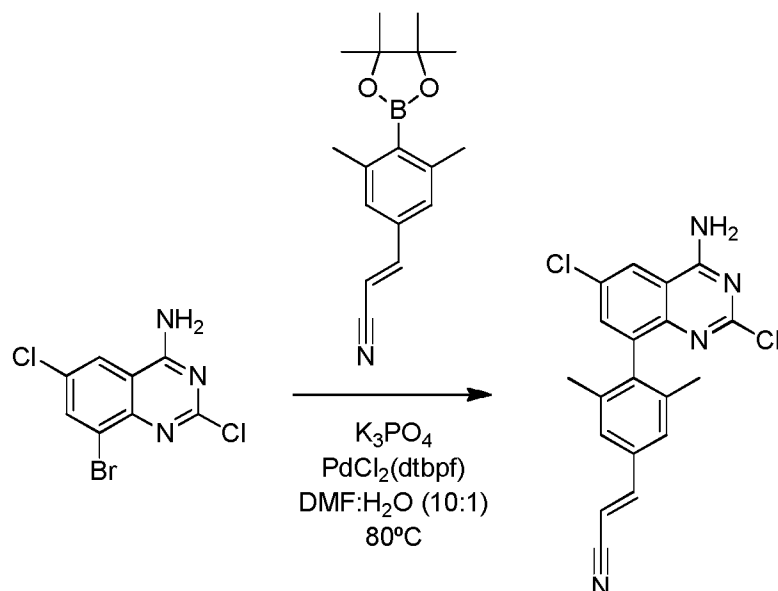
Eta 3: Sinteza 8-bromo-2,6-diclorochinazolin-4-aminei (Compusul 19c)



Compusul 19c

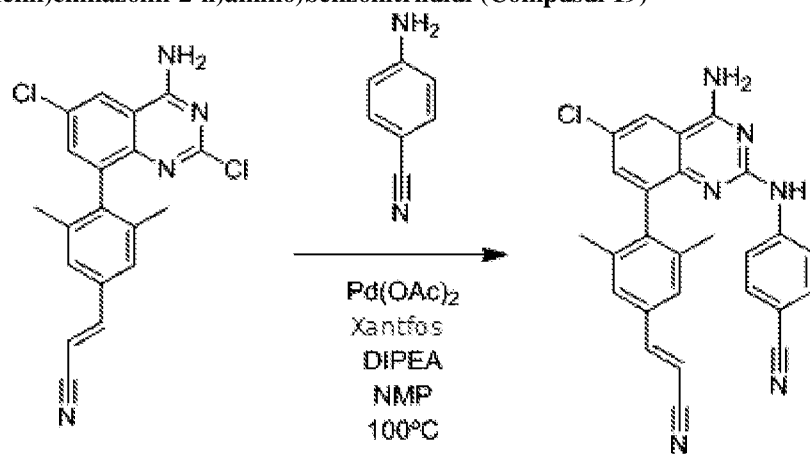
Un amestec de compus 19b (5,3 g, 21 mmol), oxichlorură de fosfor(V) (15 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (3 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în apă (200 mL) și produsul s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (50 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Produsul solid s-a filtrat pentru a se obține compusul din titlu **19c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,65 (s, 2H), 8,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H). CLSM (*m/z*) 291,9 [*M*+*H*], *Tr* = 3,86 min (metoda CLSM 1).

Eta 4: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2,6-diclorochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 19d)

**Compusul 19d**

Un amestec de compus 19c (146 mg, 0,5 mmol), compus 1c (170 mg, 0,6 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (230 mg, 1 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II), complex cu diclormetan (65 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 5,5 mL) în atmosferă de argon și acest amestec s-a agitat la 80°C timp de 30 minute. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 80-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **19d**. CLSM (*m/z*) 369,0 [M+H], Tr = 4,30 (metoda CLSM 1).

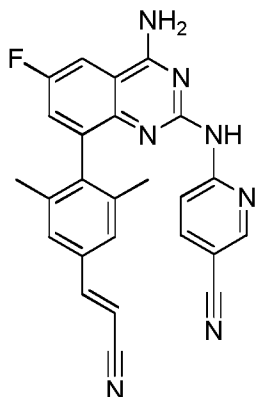
Etapa 5: Sinteza (E)-4-((4-amino-6-cloro-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 19)

**Compusul 19****ul 19**

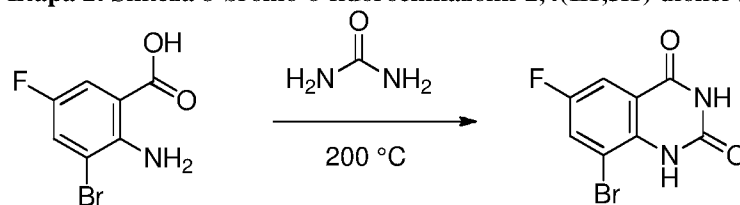
Un amestec de compus 19d (85 mg, 0,23 mmol), 4-aminobenzonitril (33 mg, 0,28 mmol, Sigma-Aldrich), acetat de paladiu(II) (10 mg, 0,046 mmol) și (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (27 mg, 0,046 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (174 μL, 1 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 100°C timp de 1 oră. Produsul s-a izolat prin cromatografie rapidă pe silicagel (gradient de la 40-60% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **19**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 451,2 [M+H], Tr = 4,25 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 20

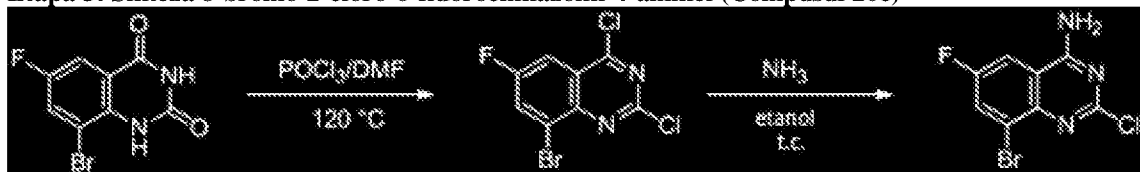
(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 20

**Etapa 1: Sinteza acidului 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzoic (Compusul 20a)****Compusul 20a**

- 5 Un amestec de acid 2-amino-5-fluorobenzoic (10 g, 65 mmol, Ark Pharm Inc, AK-35193) și *N*-bromosuccinimidă (12 g, 67 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (500 mL), produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a produce compusul din titlu **20a**. CLSM (*m/z*) 233,7 [M+H], Tr = 3,75 min (metoda CLSM 1).

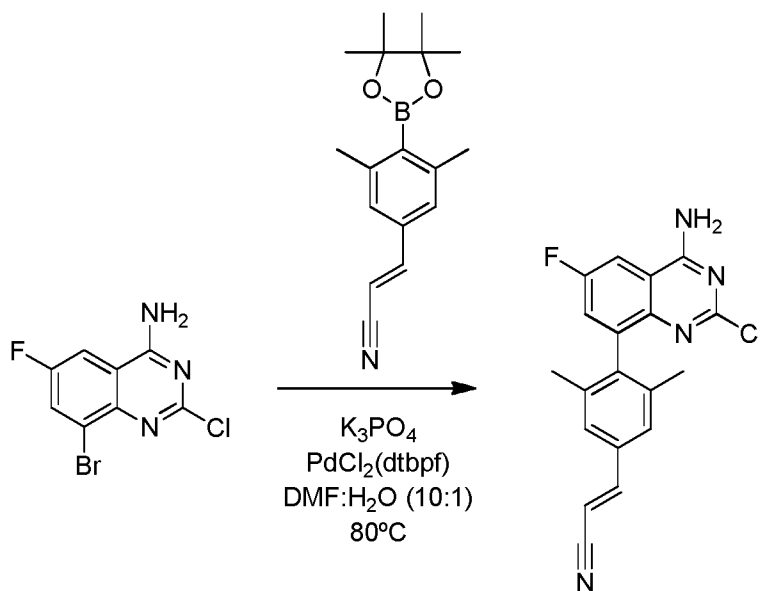
Etapa 2: Sinteza 8-bromo-6-fluorochinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 20b)**Compusul 20b**

- 10 Un amestec de compus 20a (12 g, 51 mmol) și uree (20 g, 333 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu metanol (50 mL) pentru a se obține compusul din titlu **20b**. CLSM (*m/z*) 259,0 [M+H], Tr = 3,23 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza 8-bromo-2-cloro-6-fluorochinazolin-4-aminei (Compusul 20c)**Compusul 20c**

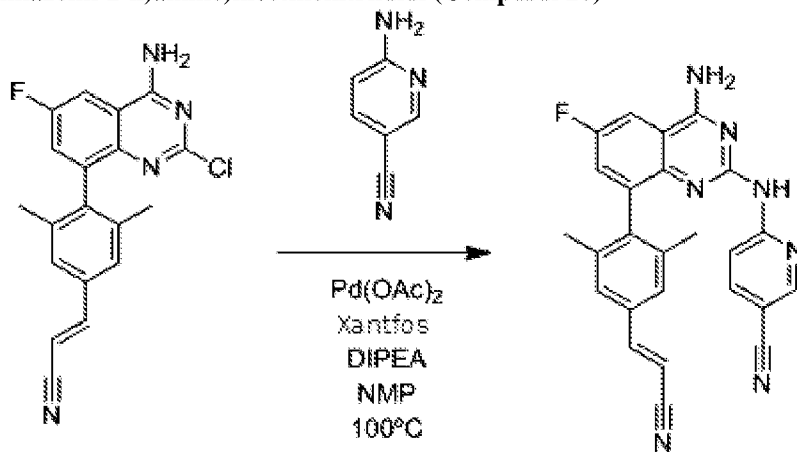
- 20 Un amestec de compus 20b (3 g, 20 mmol), oxiclură de fosfor(V) (20 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (3 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a evaporat până la uscare și reziduul solid s-a suspendat în apă. Produsul solid s-a filtrat pentru a se obține compusul din titlu **20c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H). CLSM (*m/z*) 275,7 [M+H], Tr = 3,74 min (metoda CLSM 1).

Etapa 4: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-fluorochinazolin-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 20d)



Un amestec de compus 20c (276 mg, 1 mmol), compus 1c (340 mg, 1,2 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (460 mg, 2 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II) (65 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 11 mL) în atmosferă de argon și acest amestec s-a agitat la 80°C timp de 30 de minute. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 80-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **20d**. CLSM (*m/z*) 352,9 [*M*+*H*], Tr = 4,12 min (metoda CLSM 1).

Etapa 5: Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 20)

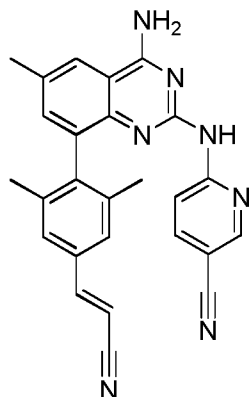
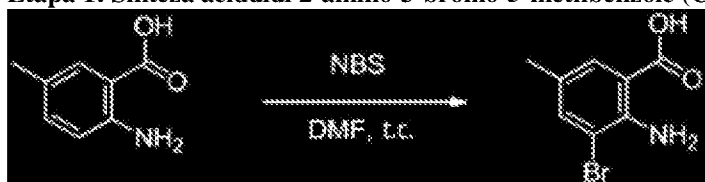


ul 20

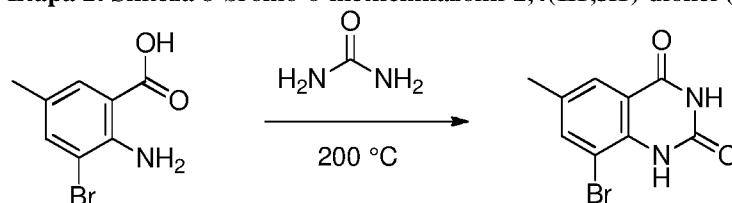
Un amestec din compus 20d (176 mg, 0,5 mmol), 6-aminonicotinonitril (178 mg, 1,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (22 mg, 0,1 mmol) și (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (58 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (5 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (348 μL, 2 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 100°C timp de 1 oră. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 40-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **20** ca sare TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 2H), 8,02 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,51 (bs, 1H), 7,42 (bs, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,98 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 435,8 [*M*+*H*], Tr = 3,45 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 21

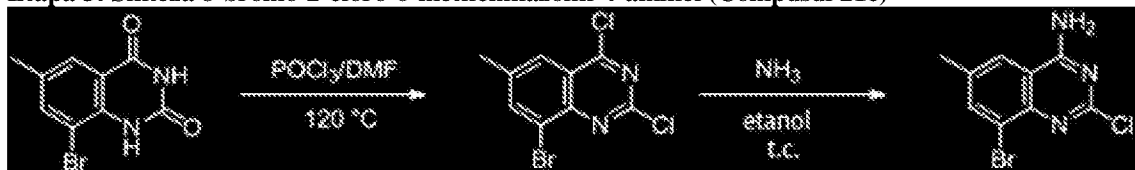
(E)-6-(4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metilchinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 21

**Etapa 1: Sinteza acidului 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoic (Compusul 21a)****Compusul 21a**

Un amestec de acid 2-amino-5-metilbenzoic (10 g, 66 mmol, Ark Pharm, Inc AK-34555) (12 g, 67 mmoli) și *N*-bromosuccinimidă (12 g, 67 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (500 mL) și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a produce compusul din titlu **21a**. CLSM (*m/z*) 229,80 [*M*+*H*], *Tr* = 3,87 min (metoda CLSM 1).

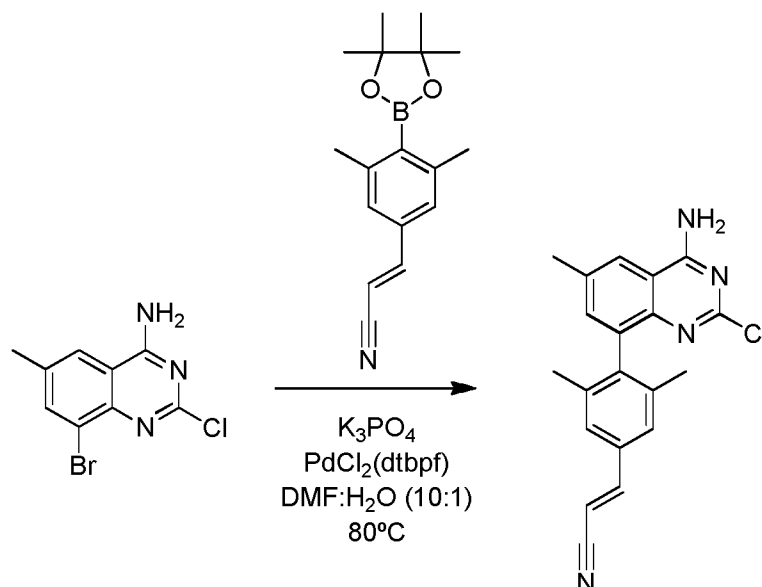
Etapa 2: Sinteza 8-bromo-6-metilchinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 21b)**Compusul 21b**

Un amestec de compus 21a (5 g, 22 mmol) și uree (30 g, 500 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu metanol (50 mL) și apă (50 mL) pentru a produce compusul din titlu **21b**. CLSM (*m/z*) 254,7 [*M*+*H*], *Tr* = 3,19 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza 8-bromo-2-cloro-6-metilchinazolin-4-aminei (Compusul 21c)**Compusul 21c**

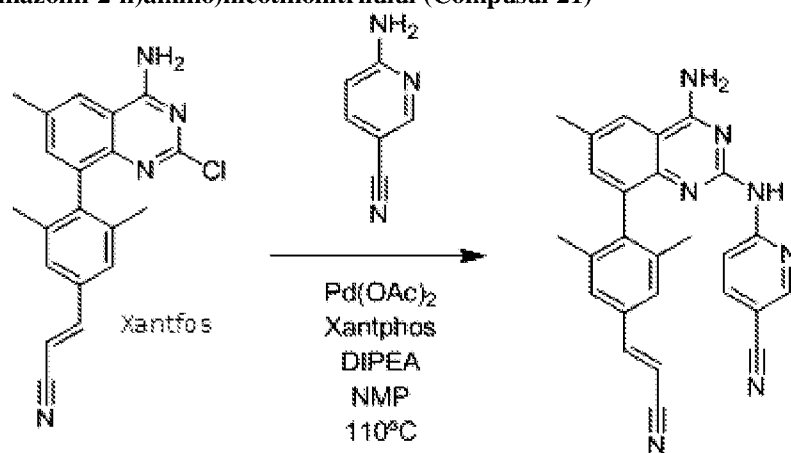
Un amestec de compus 21b (5 g, 20 mmol), oxiclură de fosfor(V) (15 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (3 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Produsul solid s-a filtrat pentru a se obține compusul din titlu **21c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,41 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). CLSM (*m/z*) 271,8 [*M*+*H*], *Tr* = 3,65 min (metoda CLSM 1).

Etapa 4: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metilchinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 21d)

**Compusul 21d**

Un amestec de compus 21c (273 mg, 1 mmol), compus 1c (340 mg, 1,2 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (460 mg, 2 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (65 mg, 0.1 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 5,5 mL) în atmosferă de argon și amestecul de reacție s-a agitat la 80°C timp de 30°C minute. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 40-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **21d**. CLSM (*m/z*) 348,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,17 min (metoda CLSM 1).

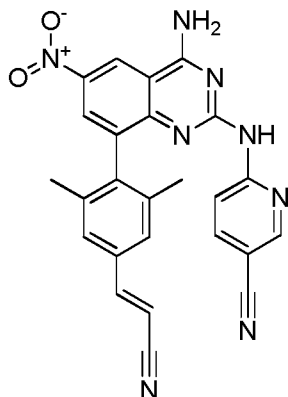
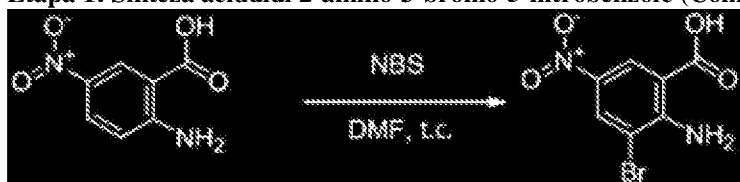
Etapa 5: Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metilchinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 21)

**Compusul 21****ul 21**

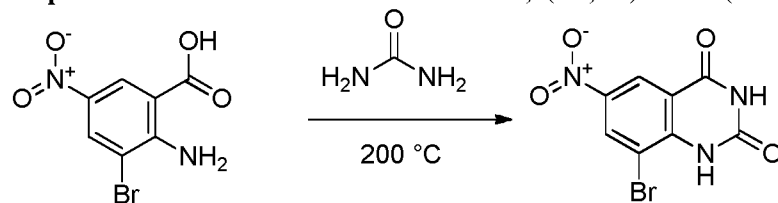
Un amestec de compus 21d (175 mg, 0,5 mmol), 6-aminonitrilnicotin (298 mg, 2,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (23 mg, 0.1 mmol) și 9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (58 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (5 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (435 μL, 2,5 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 110°C timp de 6 ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 40-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **21** ca sare TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 3H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 432,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,56 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 22

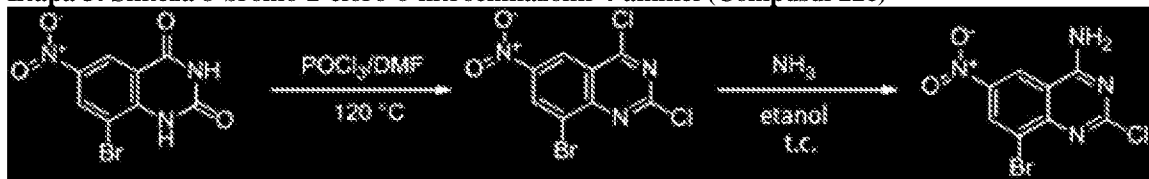
(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitrochinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 22

**Etapa 1: Sinteza acidului 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzoic (Compusul 22a)****Compusul 22a**

- 5 Un amestec de acid 2-amino-5-nitrobenzoic (5 g, 27 mmol, Sigma-Aldrich) și *N,N*-bromosuccinimidă (6 g, 34 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (500 mL) și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a produce compusul din titlu **22a**. CLSM (*m/z*) 261,03 [*M*+*H*], *Tr* = 3,70 min (metoda CLSM 1).

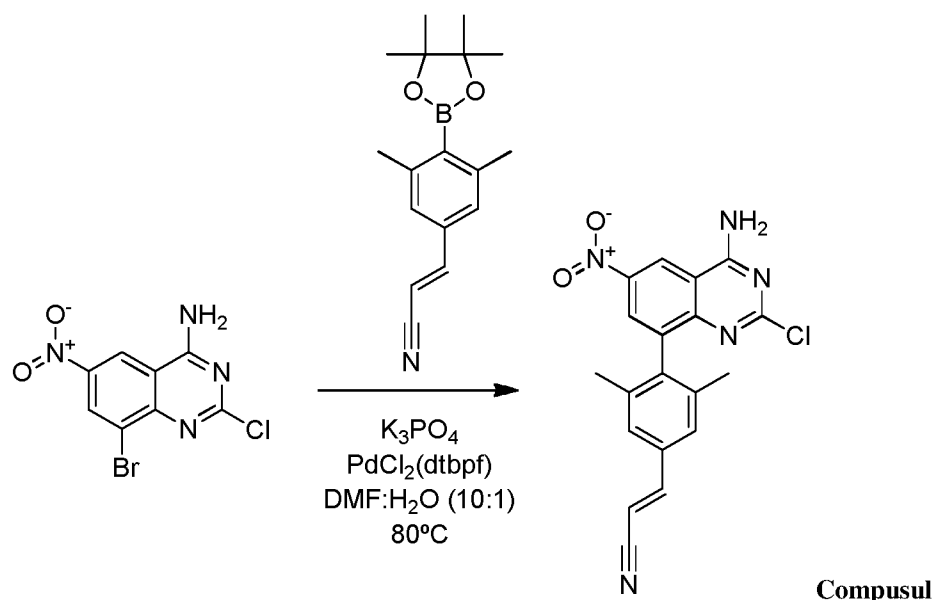
Etapa 2: Sinteza 8-bromo-6-nitrochinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 22b)**Compusul 22b**

- 10 Un amestec de compus 22a (5 g, 22 mmol) și uree (20 g, 333 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu metanol (50 mL) și apă (50 mL) pentru a se obține compusul din titlu **22b**. CLSM (*m/z*) 286,2 [*M*+*H*], *Tr* = 3,21 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza 8-bromo-2-cloro-6-nitrochinazolin-4-aminei (Compusul 22c)**Compusul 22c**

- 20 Un amestec de compus 22b (5 g, 17 mmol), oxiclurură de fosfor(V) (15 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (4 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și s-a adăugat apă. Produsul solid s-a filtrat pentru a se obține compusul din titlu **22c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H). CLSM (*m/z*) 303,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,97 min (metoda CLSM 1).

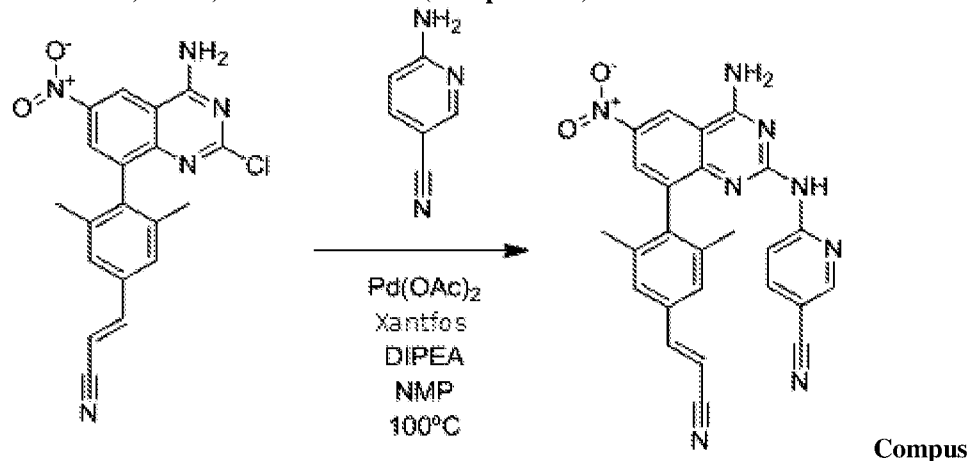
- 25 **Etapa 4: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-nitrochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 22d)**



22d

Un amestec de compus **22c** (152 mg, 0,5 mmol) compus **1c** (170 mg, 0,6 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (230 mg, 1 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (33 mg, 0.05 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 5,5 mL) în atmosferă de argon și amestecul de reacție s-a agitat la 80°C timp de 7°C ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 40-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **22d**. CLSM (*m/z*) 379,9 [M+H], Tr = 4,40 min (metoda CLSM 1).

Etapa 5: Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-nitrochinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 22)

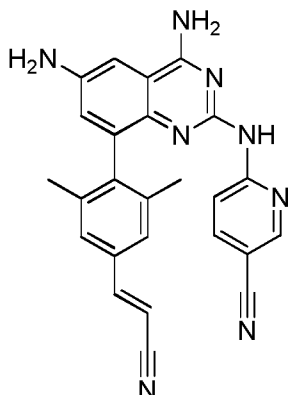


- ul 22

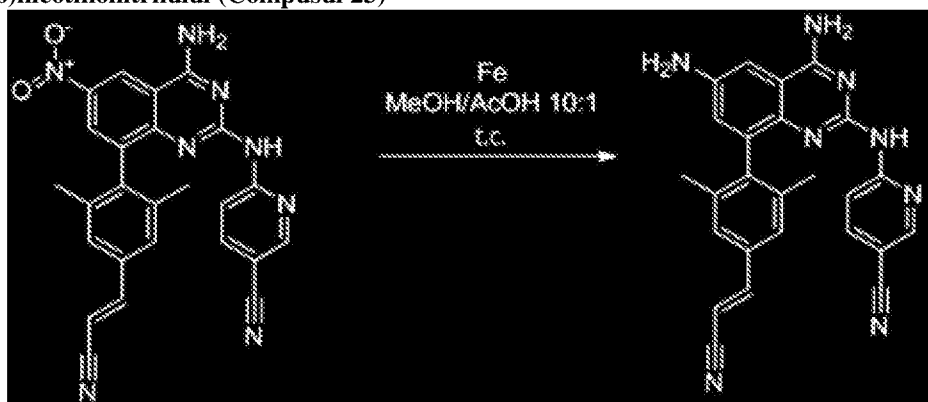
Un amestec de compus **22d** (110 mg, 0,29 mmol), 6-aminonicotinonitril (171 mg, 1,45 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (34 mg, 0,06 mmol) și (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (34 mg, 0.06 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (5 mL). S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (514 μL, 2,95 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 100°C timp de 1 oră. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 40-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **22** ca sare TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (bs, 2H), 7,80 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,50 (m, 7H), 7,48 (bs, 1H), 6,53 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,97 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 463,0 [*M*+*H*], Tr = 3,98 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 23

(E)-6-(4,6-Diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 23



Sinteza (E)-6-((4,6-diamino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 23)



Co

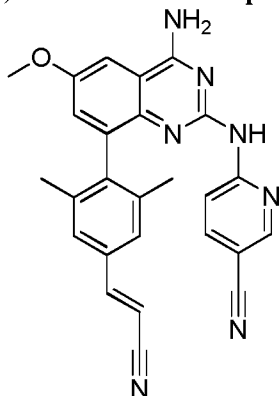
5 mpusul 23

Compusul 22 (20 mg, 0,043 mmol) s-a dizolvat în amestec de metanol-acid acetic (10:1, 2 mL), s-a adăugat praf de fier (20 mg, 0,358 mmol) într-o porție și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 10-30% metanol în acetat de etil) și apoi s-a repurificat prin cromatografie flash în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep5, 5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **23** ca sare TFA. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,98 (s, 6H). CLSM (m/z) 433,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3,68 min (metoda CLSM 1).

15

EXEMPLUL 24

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxichinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 24

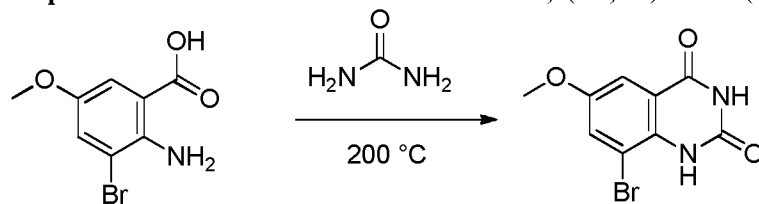


Etapă 1: Sinteza acidului 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoic (Compusul 24a)

**Compusul 24a**

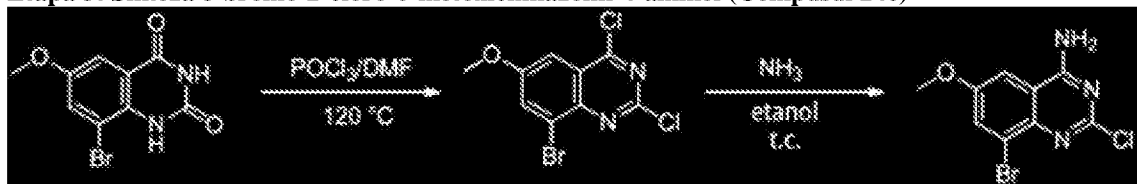
- 5 Un amestec de acid 4-amino-5-metoxibenzoic (3,95 g, 23,6 mmol, Sigma-Aldrich) și *N*-bromosuccinimidă (4,2 g, 23,6 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (80 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (400 mL) și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a produce compusul din titlu **24a**. CLSM (*m/z*) 245,8 [M+H], Tr = 4,06 min (metoda CLSM 1).

Etapa 2: Sinteza 8-bromo-6-metoxichinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 24b)

**Compusul 24b**

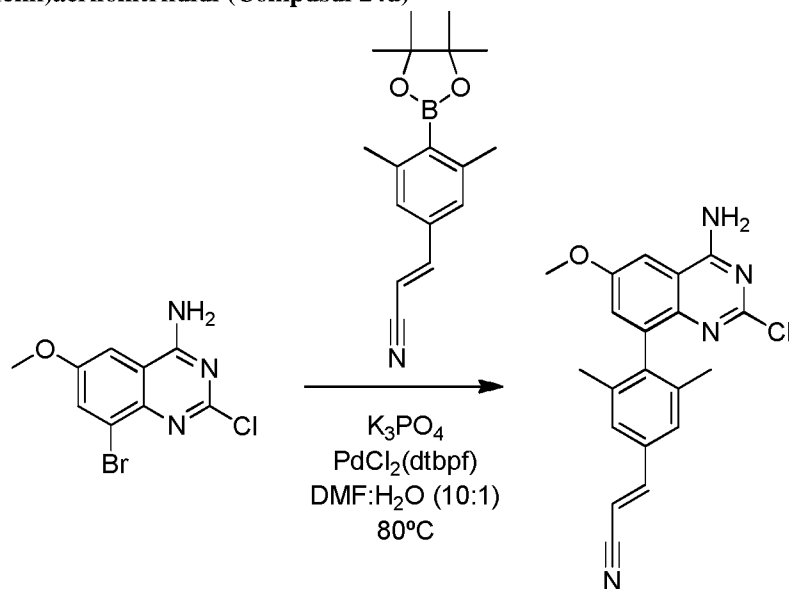
- 10 Un amestec de compus 24a (2,19 g, 8,9 mmol) și uree (12 g, 200 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (50 mL) pentru a se obține compusul din titlu **24b**.

Etapa 3: Sinteza 8-bromo-2-cloro-6-metoxichinazolin-4-aminei (Compusul 24c)

**Compusul 24c**

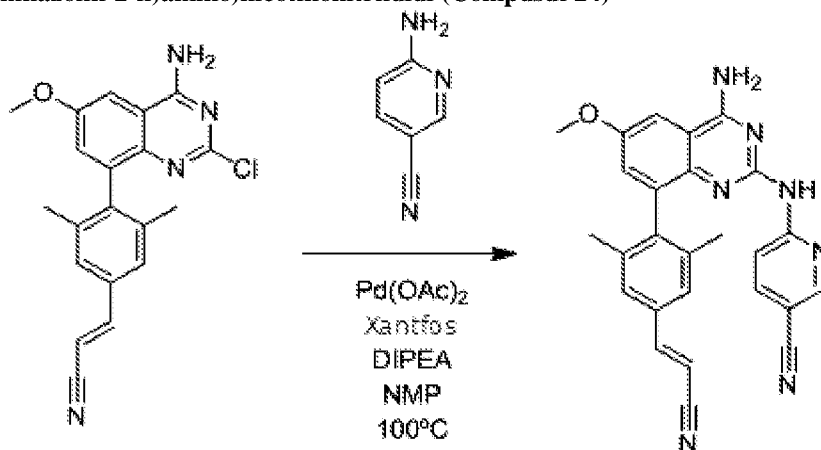
- 15 Un amestec de compus 24b (2,45 g, 9 mmol), oxichlorură de fosfor(V) (10 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (5 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și
20 s-a adăugat apă (20 mL). Produsul solid s-a filtrat pentru a se obține compusul din titlu **24c**. CLSM (*m/z*) 287,7 [M+H], Tr = 4,33 min (metoda CLSM 1).

Etapa 4: Sinteza (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloro-6-metoxichinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 24d)

**Compusul 24d**

Un amestec de compus 24c (30 mg, 0,1 mmol), compus 1c (34 mg, 0,12 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (46 mg, 0,2 mmol) și [η^5 , η^5 -1',1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (13 mg, 0,02 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 2 mL) în atmosferă de argon și acest amestec de reacție s-a agitat la 80°C timp de 30 de minute. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *iso*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **24d**. CLSM (*m/z*) 364,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,65 minute (metoda CLSM 1).

Etapa 5: Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-metoxichinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 24)



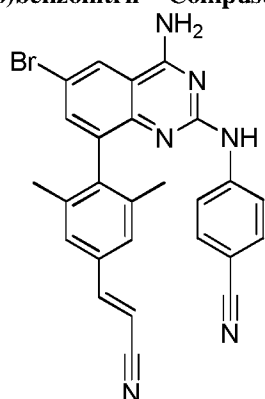
Compus

ul 24

Un amestec de compus 24d (15 mg, 0,041 mmol), 6-aminonicotinonitril (24 mg, 0,21 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (4 mg, 0,016 mmol) și 9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diilbis(difenilfosfină) (10 mg, 0,016 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (10 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (37 μ L, 0,21 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 100°C timp de 2 ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 60-100% acetat de etil în *iso*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **24** ca sare TFA. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.52 (bs, 1H), 11.99 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.98 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 448,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,95 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 25

(E)-4-((4-Amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 25

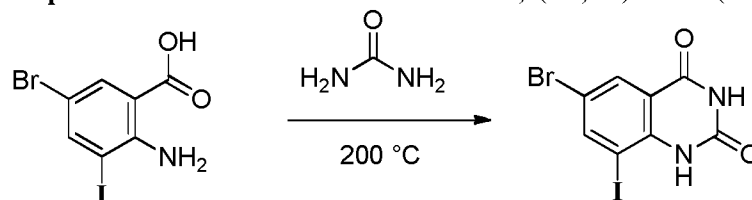


Etapa 1: Sinteza acidului 2-amino-5-bromo-3-iodobenzoic (Compusul 25a)

**Compusul 25a**

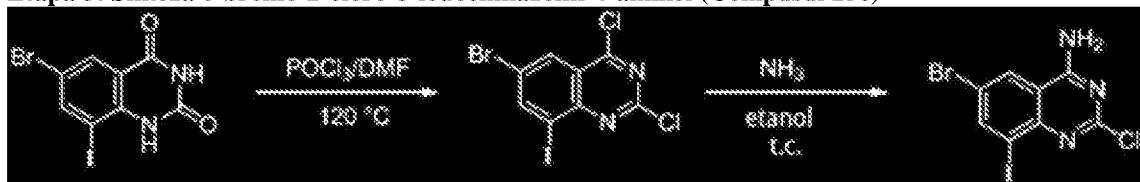
- Un amestec de acid 2-amino-5-bromobenzoic (1 g, 4,6 mmol, Sigma-Aldrich) și *N*-iodosuccinimidă (1,9 g, 8,4 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (30 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 de ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă pentru a se obține compusul din titlu **25a**. CLSM (*m/z*) 341,9 [*M*+*H*], Tr = 4,53 min (metoda CLSM 1).

Etapa 2: Sinteza 6-bromo-8-iodochinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 25b)

**Compusul 25b**

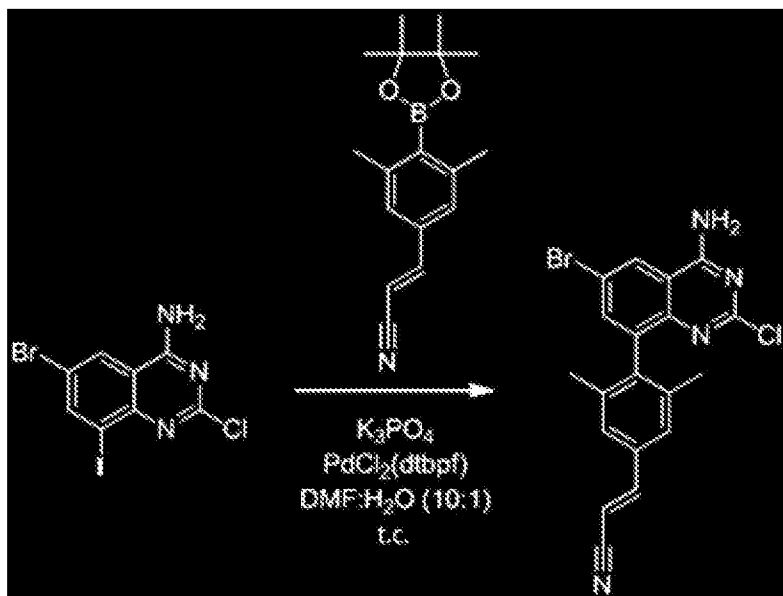
- Un amestec de compus 25a (1,2 g, 3,5 mmol) și uree (10 g, 166 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu metanol (50 mL) și apă (50 mL) pentru a produce compusul din titlu **25b**.

Etapa 3: Sinteza 6-bromo-2-cloro-8-iodochinazolin-4-aminei (Compusul 25c)

**Compusul 25c**

- Un amestec de compus 5b (5,33 g, 14,5 mmol), oxiclură de fosfor(V) (30 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (3 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și s-a supus cromatografiei în coloană cu silicagel (gradient de la 10-50% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **25c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (bs, 2H). CLSM (*m/z*) 383,9 [*M*+*H*], Tr = 5,98 min (metoda CLSM 1).

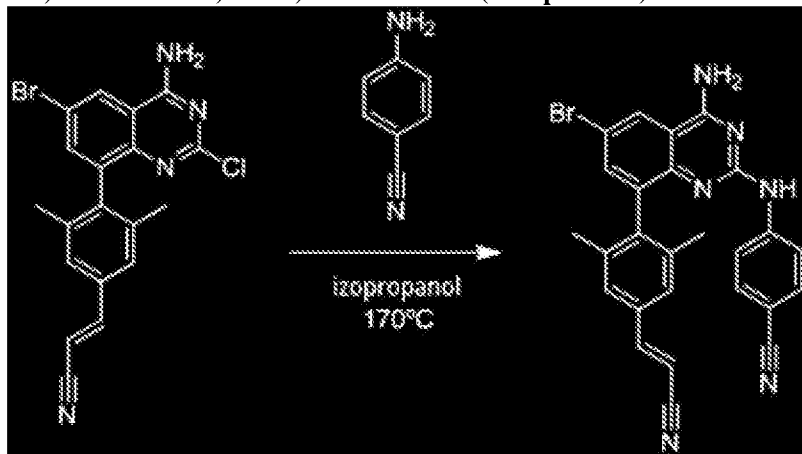
- Etapa 4: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-6-bromo-2-clorochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 25d)**



Compusul 25d

Un amestec de compus 25c (120 mg, 0,31 mmol), compus 1c (106 mg, 0,37 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (143 mg, 0,62 mmol) și [',1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II), complex cu diclormetan (40 mg, 0,062 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 3 mL) în atmosferă de argon și acest amestec de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 ore. Reacția s-a stins prin adăugarea de clorură de amoniu saturată și produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 30-60% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **25d**. CLSM (*m/z*) 412,8 [M+H], Tr = 4,62 min (metoda CLSM 1).

□ apa 5: Sinteza (E)-4-((4-amino-6-bromo-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 25)

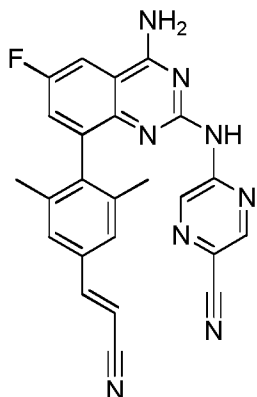


Compusul 25

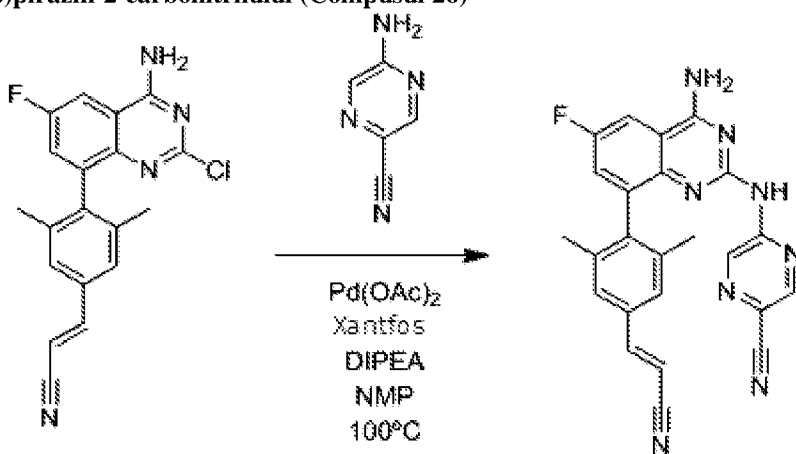
Un amestec de compus 25d (55 mg, 0,13 mmol) și 4-aminobenzonitril (20 mg, 0,17 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol (2 mL) s-a încălzit în condiții de microunde la 170°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și s-a purificat prin cromatografie în coloană cu silicagel (gradient de la 0-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **25**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 495,1 [M+H], Tr = 4,58 min (Metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 26

(E)-5-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)pirazin-2-carbonitril – Compusul 26



Sinteza (E)-5-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)pirazin-2-carbonitrilului (Compusul 26)



Compus

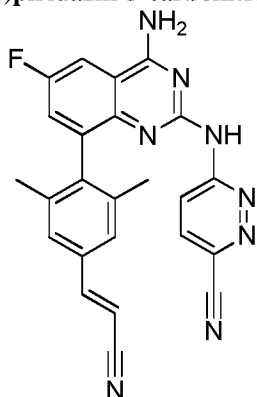
5 **ul 26**

Compus 20d (92 mg, 0,21 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitril (60 mg, 0,50 mmol, Ark Pharm Inc, AK-21935), *N,N*-diizopropiletilamină (9 mg, 0,042 mmol), 9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (24 mg, 0,042 mmol) și acetat de paladiu(II) (9 mg, 0,042 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL). Reacția s-a încălzit la 100°C într-un vas etanș timp de 7 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *iso*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie în fază inversă (5-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **26**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 6,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 436,9 [M+H], Tr = 3,59 min (Metoda CLSM 1).

15

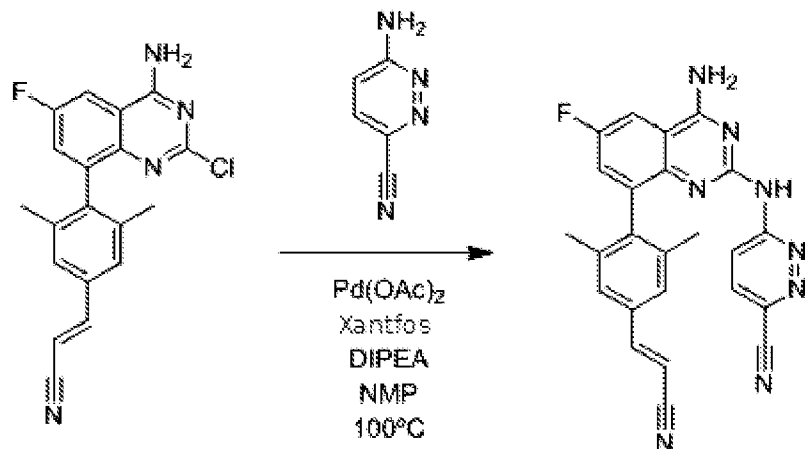
EXEMPLUL 27

(E)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)piridazin-3-carbonitril – Compusul 27



20

Sinteza (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-6-fluorochinazolin-2-il)amino)piridazin-3-carbonitrilului (Compusul 27)



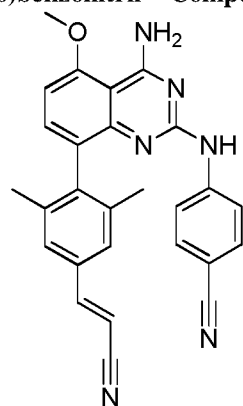
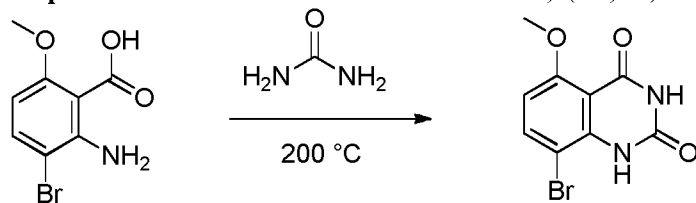
Compus

ul 27

- Compus 20d (92 mg, 0,21 mmol), 6-aminopiridazin-3-carbonitril (60 mg, 0,50 mmol, Matrix Scientific, 112287), *N,N*-diizopropiletilamină (174 μ L, 1,0 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (24 mg, 0,042 mmol) și acetat de paladiu(II) (9 mg, 0,042 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL). Reacția s-a încălzit la 100°C într-un vas etanș timp de 7 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie în fază inversă (5-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului 27. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,18 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,73 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 6,55 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). CLSM (m/z) 436,9 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3.73 min Metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 28

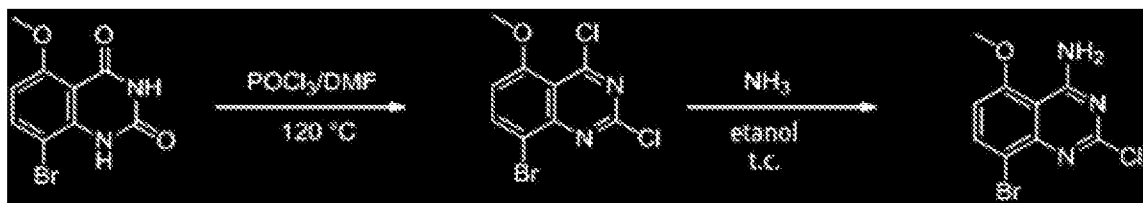
- (*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxichinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 28

**Etapa 1: Sinteza 8-bromo-5-metoxichinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionei (Compusul 28a)**

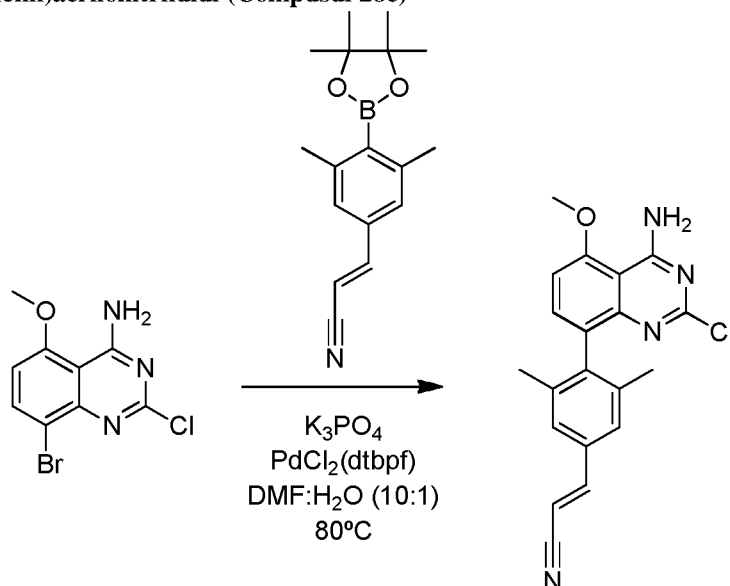
Compusul 28a

- Un amestec de acid 2-amino-3-bromo-6-metoxibenzoic (2 g, 8,1 mmol, Ark Pharm Inc, AK137474) și uree (12 g, 200 mmol) s-a încălzit la 200°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat cu apă (100 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (50 mL) pentru a produce compusul din titlu 28a.

Etapa 2: Sinteza 8-bromo-2-cloro-5-metoxichinazolin-4-aminei (Compusul 28b)

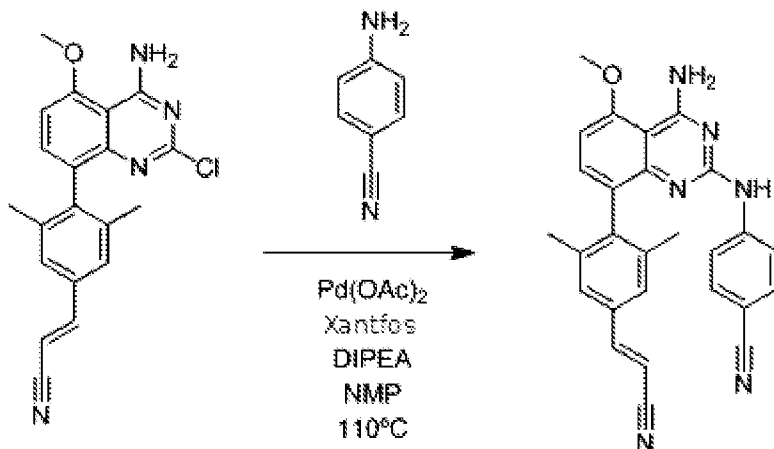
**Compusul 28b**

Un amestec de compus 28a (4,67 g, 17 mmol), oxiclurură de fosfor(V) (20 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (3 picături) s-a încălzit la 120°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a răcit, s-a turnat în amestec de apă cu gheață (200 mL) și produsul solid s-a filtrat. Solidul s-a uscat in vid timp de 2 ore, s-a suspendat în soluție etanolică saturată de amoniac (100 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul solid s-a supus extracției cu acetonă. Soluția de acetonă s-a concentrat sub presiune redusă pentru a produce compusul din titlu **28b**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). CLSM (*m/z*) 288,1 [*M*+H], Tr = 3,74 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-cloro-5-metoxichinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 28c)**Compusul 28c**

Un amestec de compus 28b (100 mg, 0,35 mmol), compus 1c (118 mg, 0,42 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (159 mg, 0,69 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II), complex cu diclormetan (23 mg, 0,035 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 5 mL) în atmosferă de argon și acest amestec de reacție s-a agitat la 80°C timp de 30°C minute. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 60-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **28c**. CLSM (*m/z*) 364,9 [*M*+H], Tr = 4,38 min (metoda CLSM 1).

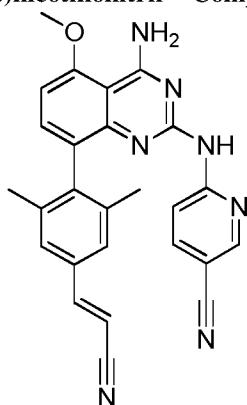
Etapa 4: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxichinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 28)

**Compusul 28**

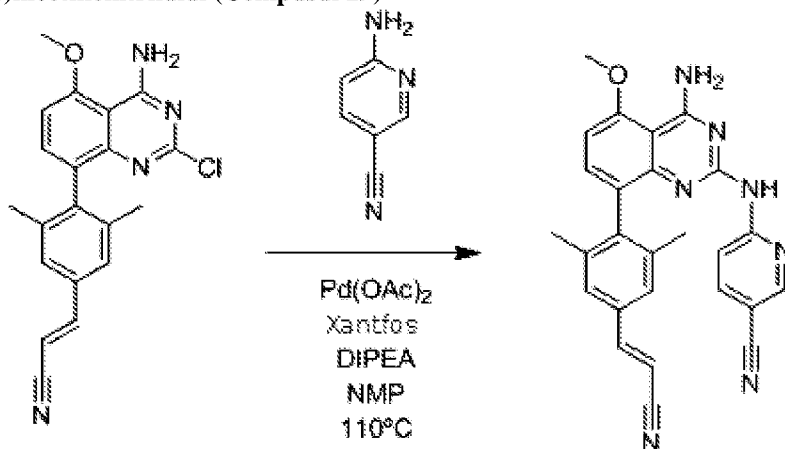
Un amestec de compus 28c (37 mg, 0,1 mmol), 4-aminobenzonitril (60 mg, 0,5 mmol, Sigma-Aldrich), acetat de paladiu(II) (4 mg, 0,02 mmol) și (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (12 mg, 0,02 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (87 μL, 0,5 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 110°C timp de 6 ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep5,5 g, gradient 5-100%, acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce compusul din titlu **28** ca sare TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 – 7,65 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 447,0 [*M*+*H*], Tr = 3,85 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 29

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxichinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 29



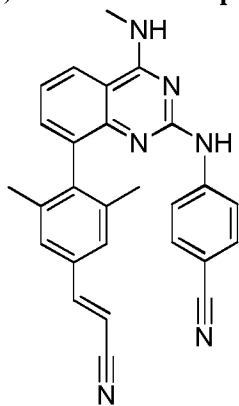
Sinteza (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-5-metoxichinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 29)

**Compusul 29**

Compus 28c (37 mg, 0,1 mmol), 6-aminonicotinonitril (60 mg, 0,5 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diizopropiletilamină (87 μ L, 0,5 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (12 mg, 0,02 mmol) și acetat de paladiu(II) (4 mg, 0,02 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (2 mL). Reacția s-a încălzit la 110°C într-un vas etanș timp de 6 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în izo-hexani) și apoi repurificat prin cromatografie în fază inversă (5-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a se obține sarea TFA a compusului **29**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (bs, 1H), 11,92 (bs, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,97 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 448,0 [M+H], Tr = 3,60 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 30

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 30



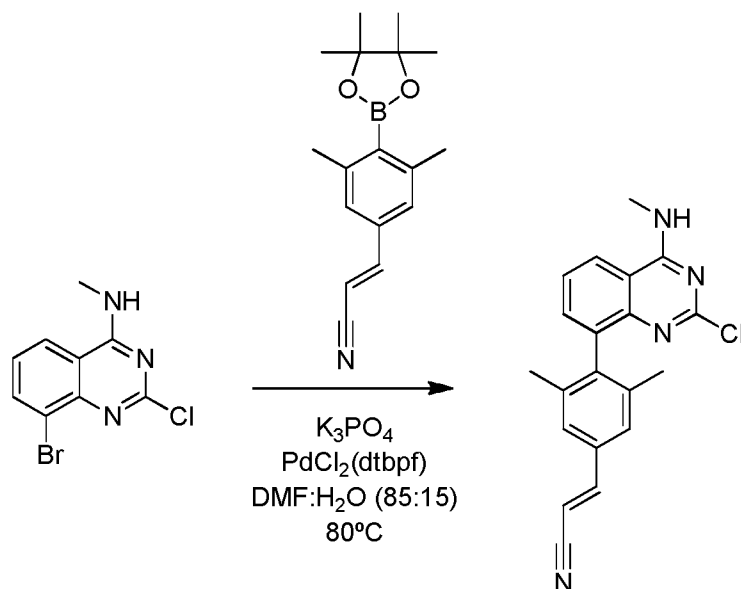
Etapă 1: Sinteza 8-bromo-2-cloro-N-metilchinazolin-4-aminei (Compusul 30a)

Compusul 30a



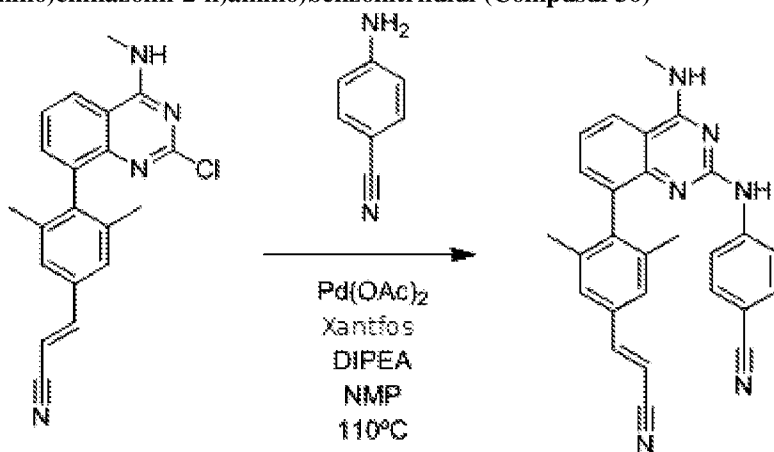
8-Bromo-2,4-diclorochinazolină (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) s-a dizolvat în 6 mL de soluție de metilamină de 20% în etanol și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei 15 minute. Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul solid s-a suspendat în apă. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (3x5 mL) și pentan (3x5 mL) pentru a se obține compusul din titlu **30a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru C₉H₈N₃BrCl [M+H] 271,9585, găsită 271,9585. CLSM (*m/z*) 272,0 [M+H], Tr = 3,80 min (metoda CLSM 1).

Etapă 2: Sinteza (*E*)-3-(4-(2-cloro-4-(metilamino)chinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 30b)

**Compusul 30b**

Un amestec de compus 30a (110 mg, 0,4 mmol), compus 1c (147 mg, 0,52 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (138 mg, 0,6 mmol) și [1',1'-bis(difenilfosfino)ferocen dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (26 mg, 0,04 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (85:15, 5 mL) în atmosferă de argon și acest amestec de reacție s-a agitat la 80°C timp de 20 minute. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-80% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **30b**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,85 (s, 6H). SMIR: (IEP+) calculată pentru C₂₀H₁₈N₄Cl [M+H] 349,1215, găsită 349,1216. CLSM (m/z) 349,1 [M+H], Tr = 4,51 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-4-(8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 30)

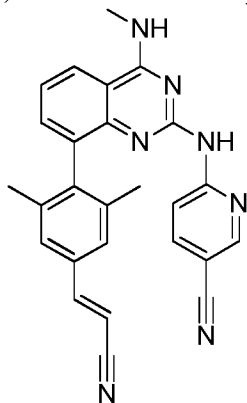
**Compusul 30**

Un amestec de compus 30b (52 mg, 0,15 mmol), 4-aminobenzonitril (90 mg, 0,75 mmol, Sigma-Aldrich), acetat de paladiu(II) (20 mg, 0,064 mmol) și (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (40 mg, 0,064 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (3 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (150 μL, 0,85 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 110°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 80-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 0-100%, acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **30**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,90 (s,

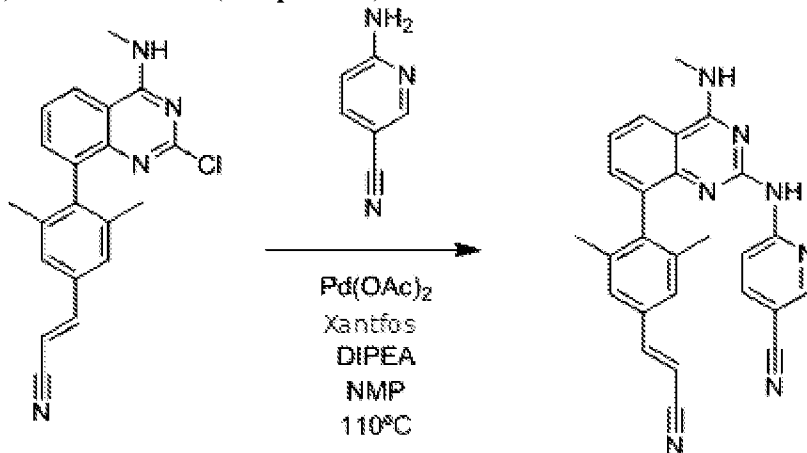
6H). SMİR: (IEP+) calculată pentru $C_{27}H_{23}N_6$ [M+H] 431,1979, găsită 431,1977. CLSM (m/z) 431,2 [M+H], Tr = 3,67 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 31

(E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 31



Sinteza (E)-6-(8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-(metilamino)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 31)

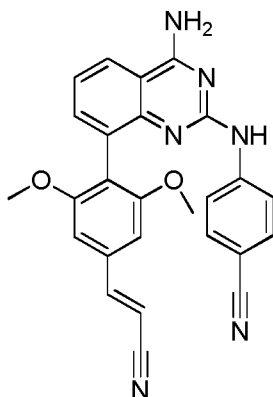
**Compusul**10 **31**

Un amestec de compus 30b (52 mg, 0,15 mmol), 6-aminonitril (90 mg, 0,75 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (20 mg, 0,064 mmol) și (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (40 mg, 0,064 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (3 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (150 μL, 0,85 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 110°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 80-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 0-100%, acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului din titlu **31**. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,53 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 6,70 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,96 (s, 6H). SMİR: (IEP+) calculată pentru $C_{26}H_{22}N_7$ [M+H] 432,1931, găsită 432,1929. CLSM (m/z) 432,2 [M+H], Tr = 3,53 min (metoda CLSM 1).

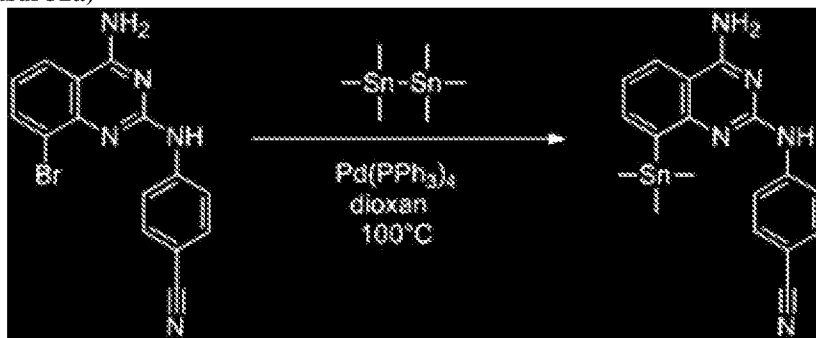
25

Exemplul 32

(E)-4-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 32



Etapa 1: Sinteza 4-((4-amino-8-(trimetilstanil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 32a)

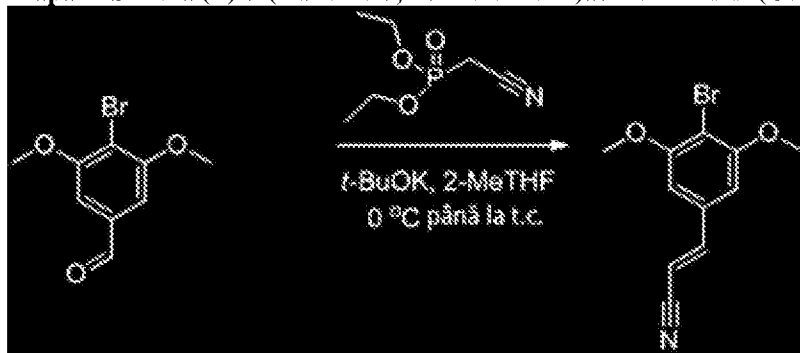


Compusul

5 32a

La un amestec de compus 8a (1000 mg, 2,94 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin) paladiu(0) (200 mg, 0,17 mmol) în dioxan uscat (5 mL) s-a adăugat hexametilditină (1 mL, 4,82 mmol) în atmosferă de argon. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 14 ore în atmosferă de argon, apoi s-a răcit la temperatura camerei și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 25-50% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **32a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,08 – 8,18 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,51 (bs, 2H), 7,20 – 7,28 (m, 1H), 0,36 (s, 9H). CLSM (*m/z*) 424,0 [MH], Tr = 4,84 min (metoda CLSM 1).

Etapa 2: Sinteza (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)acrilonitrilului (Compusul 32b)



Compusul

15

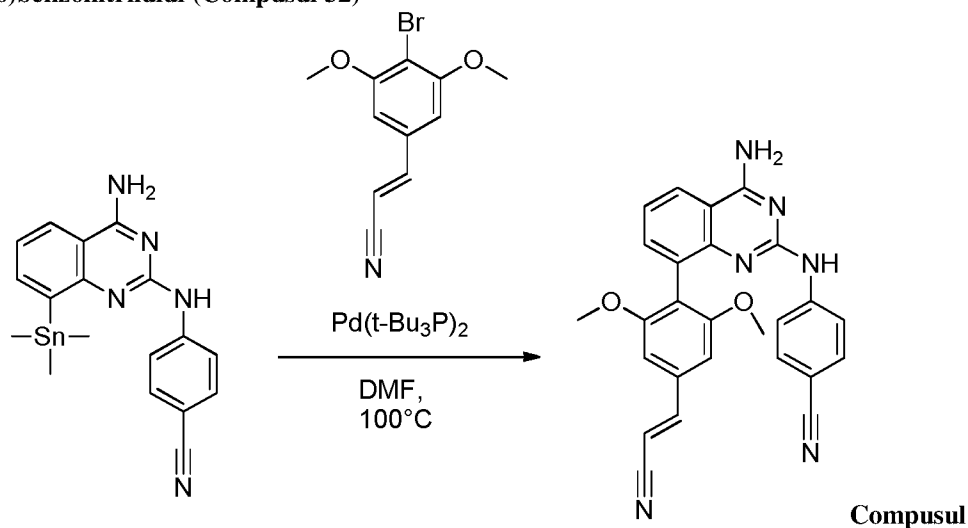
32b

La o soluție de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehidă (24,6 g, 100 mmol, Ark Pharm Inc., AK-34641) și fosfonat de dietilcianometil (18,6 g, 105 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran uscat (400 mL) s-a adăugat lent *t*-butoxid de potasiu (12,3 g, 110 mmol) la 0°C în atmosferă de argon. Amestecul de reacție s-a agitat viguros la 0°C timp de 1 oră și apoi la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat de două ori cu apă și o dată cu soluție de săruri. Stratul organic s-a uscat pe MgSO₄ și s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 3 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă și reziduul solid s-a tratat în baie sonică cu amestec hexan/eter dietilic (1/3) timp de 3 minute. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu hexan pentru a produce compusul din titlu **32b**. ¹H

25

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 6H). CLSM (m/z) fără semnal SM, Tr = 2,50 min (metoda CLSM 2).

Etapa 3: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 32)



5

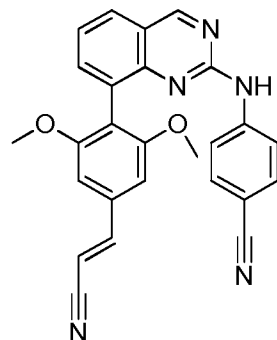
32

Un amestec de compus 32a (20 mg, 0,047 mmol), compus 32b (20 mg, 0,075 mmol) și bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu(0) (20 mg, 0,039 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie rapidă în fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 0-100% acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce sarea TFA a compusului din titlu 32. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (bs, 1H), 9,72 – 9,53 (m, 2H), 7,88–7,83 (m, 2H), 7,77 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (bs, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,76 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H). CLSM (m/z) 449,0 [M+H], Tr = 3,48 min (metoda CLSM 1).

15

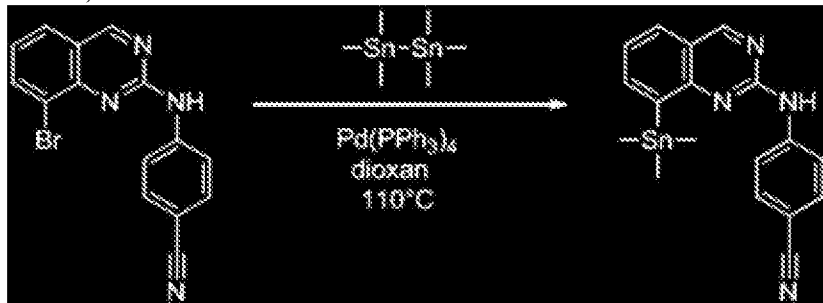
EXEMPLUL 33

(E)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril –
Compusul 33



20

Etapa 1: Sinteza 4-((8-(trimetilstanil)chinazolin-2-il)amino) benzonitrilului (Compusul 33a)

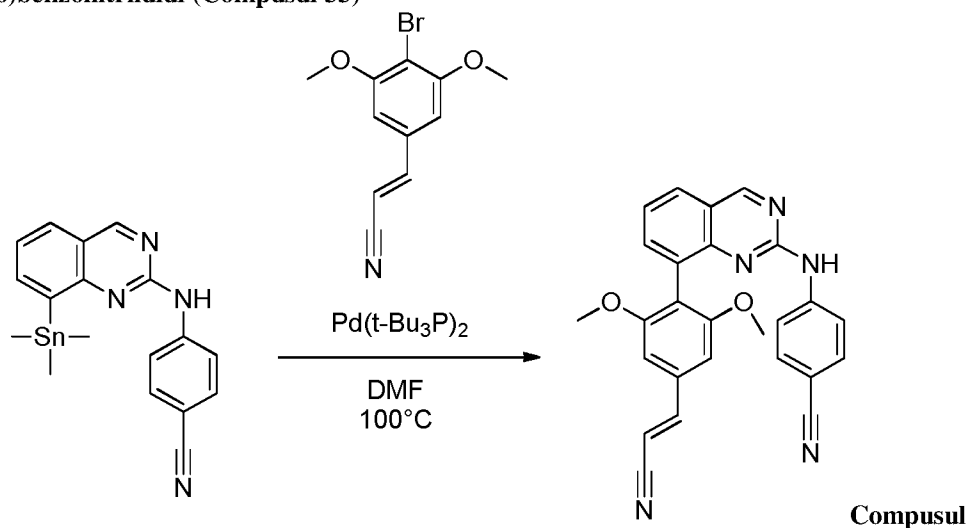


Compusul

33a

La un amestec de compus 1a (1000 mg, 3,07 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (200 mg, 0,17 mmol) în dioxan uscat (5 mL) s-a adăugat hexametilditină (1 mL, 4,82 mmol) în atmosferă de argon. Amestecul de reacție s-a încălzit la 110°C timp de 4 ore în atmosferă de argon, apoi s-a răcit până la temperatura camerei și s-a purificat direct prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-30% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **33a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 – 8,24 (m, 2H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 0,05 (s, 9H). CLSM (m/z) 409,0 [M+H], Tr = 5,54 min (metoda CLSM 1).

Etapa 2: Sinteza (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetoxifenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 33)

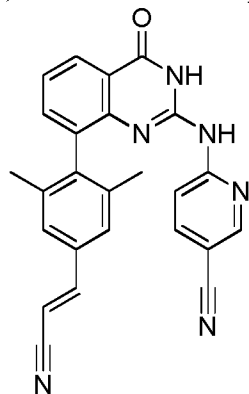


33

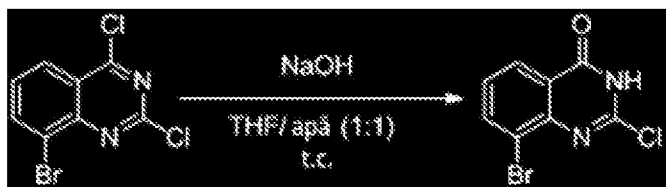
Un amestec de compus 33a (20 mg, 0,048 mmol), compus 32b (20 mg, 0,075 mmol) și bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu(0) (20 mg, 0,039 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-50% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie în coloană cu fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 0-100% acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a produce sarea TFA a compusului din titlu **33**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,85 (m, 3H), 7,71 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,54 (m, 3H), 7,21 (s, 2H), 6,77 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 6H). CLSM (m/z) 433,98 [M+H], Tr = 4,39 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 34

(E)-6-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 34

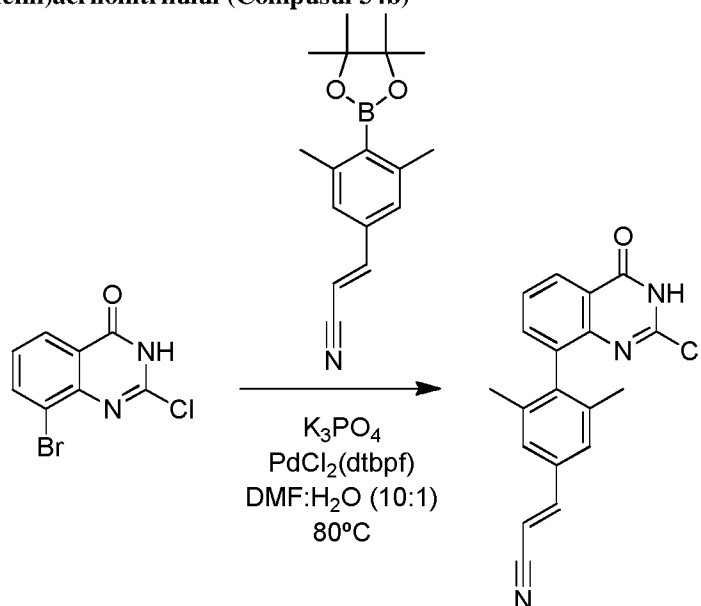


Etapa 1: Sinteza 8-bromo-2-clorochinazolin-4 (3H)-onei (Compusul 34a)

**Compusul 34a**

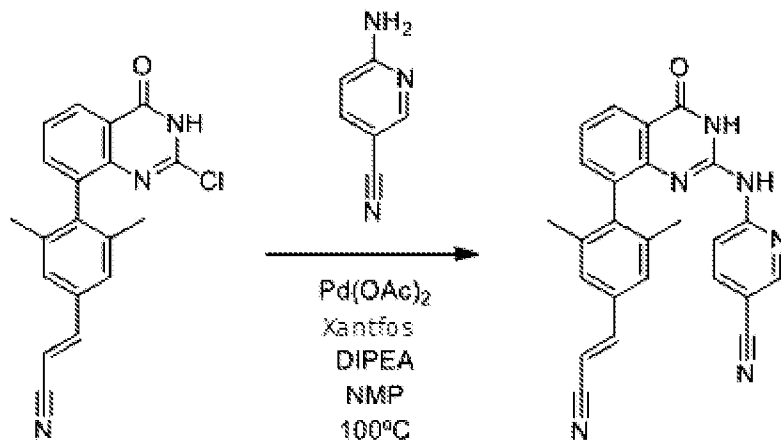
Hidroxid de sodiu apos (30 mL, 0,2 M, 6 mmol) s-a adăugat la o soluție de 8-bromo-2,4-diclorochinazolină (556 mg, 2 mmol, Ark Pharm Inc., AK-28703) în tetrahidrofuran (30 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore. Apoi amestecul de reacție s-a acidulat cu acid acetic glacial la pH = 5 și s-a concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat apă și produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu apă (3 x 20 mL) pentru a produce compusul din titlu **34a**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,51 (m, 1H). SMÎR: (IEP+) calculată pentru $\text{C}_8\text{H}_4\text{ON}_2\text{BrClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 280,9088, găsită 280,9089. CLSM (m/z) 259,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3,58 min (metoda CLSM 1).

Etapa 2: Sinteza (E)-3-(4-(2-cloro-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-8-il)-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 34b)

**Compusul 34b**

Un amestec de compus 34a (74 mg, 0,28 mmol), compus 1c (120 mg, 0,42 mmol), fosfat de potasiu tribazic monohidrat (200 mg, 0,87 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan (30 mg, 0,05 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de *N,N*-dimetilformamidă și apă (10:1, 3,3 mL) în atmosferă de argon și acest amestec s-a agitat la 80°C timp de 2 ore. Produsul s-a izolat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-100% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **34b**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (bs, 1H), 8,16 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,88 (s, 6H). CLSM (m/z) 336,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,24 (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-6-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 34)

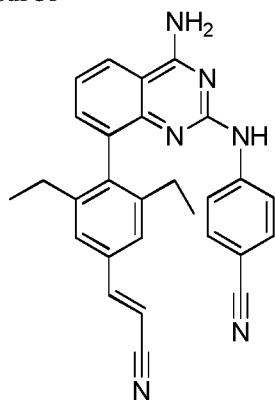
**Compusul****34**

Un amestec de compus 34b (80 mg, 0,24 mmol), 6-aminonicotinonitril (200 mg, 1,68 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), acetat de paladiu(II) (20 mg, 0,09 mmol) și (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfină) (100 mg, 0,17 mmol) s-a dizolvat în *N*-metil-2-pirolidonă (3 mL) în atmosferă de argon. S-a adăugat apoi prin seringă *N,N*-diizopropiletilamină (1 mL, 5,7 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 100°C timp de 1 oră. Produsul s-a izolat prin cromatografie flash pe silicagel (gradient de la 0-100% acetat de etil în *iso*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie în coloană cu fază inversă (coloană preambalată C-18 RediSep 5,5 g, gradient 0-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **34**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 5H), 6,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 418,9 [M+H], Tr = 4,11 min (metoda CLSM 1).

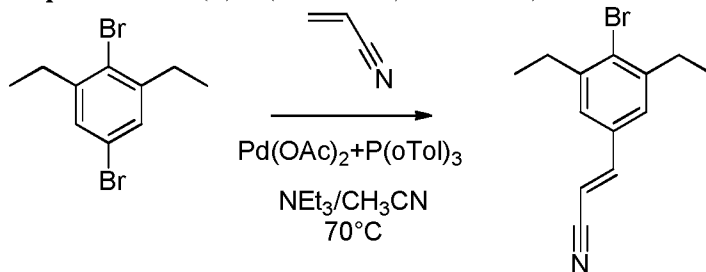
15

EXEMPLUL 35

(*E*)-4-(4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril –
Compusul 35



Etapa 1: Sinteza (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dietilfenil)acrilonitrilului (Compusul 35a)

**Compusul 35a**

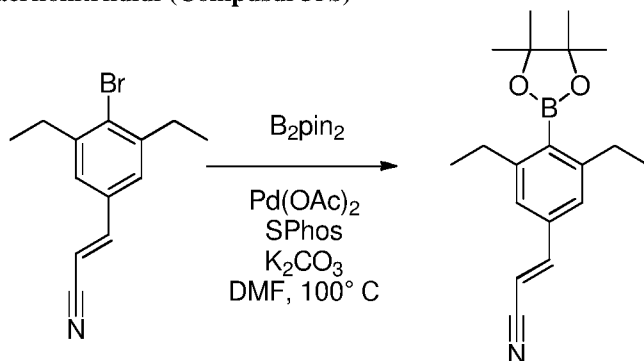
20

La o soluție de 2,5-dibromo-1,3-dietilbenzen (2920 mg, 10 mmol, Oakwood Products, –Inc. - 034265) în acetonitril uscat (25 mL) s-a adăugat acetat de paladiu(II) (224 mg, 1 mmol), acrilonitril (1060 mg, 20 mmol), tri(*o*-tolil)fosfină (913 mg, 3 mmol) și trietilamină (4 mL, 30 mmol), apoi amestecul s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită și stratul de filtrare s-a spălat cu tetrahidrofuran (10 mL). Filtratul

25

s-a evaporat apoi s-a redizolvat cu acetat de etil (50 mL). Soluția s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul de apă s-a extras din nou cu acetat de etil (50 mL). Organicele combinate s-au spălat cu soluție de săruri (30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a da un reziduu brut. Acesta s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-20% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **35a**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H). CLSM (m/z) fără semnal SM, Tr = 3,07 min (metoda CLSM 2).

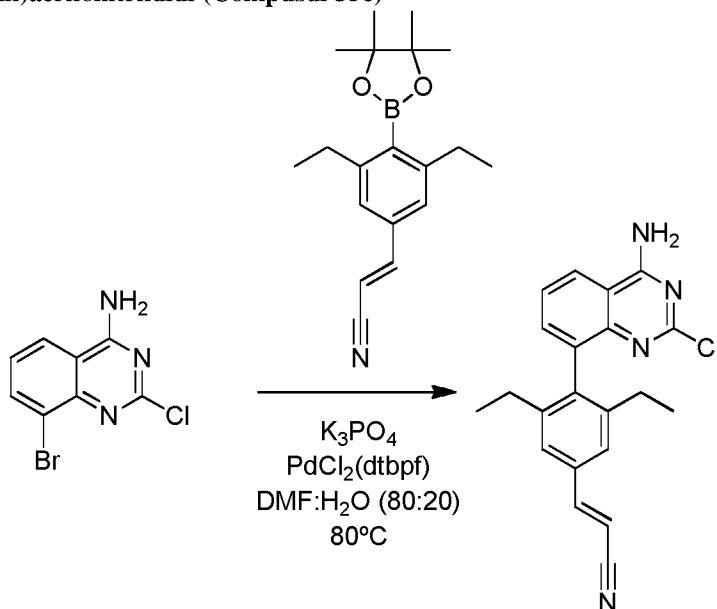
Etapa 2: Sinteza (E)-3-(3,5-dietil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilonitrilului (Compusul 35b)



Compusul 35b

Un amestec de compus 35a (300 mg, 1,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (432 mg, 1,70 mmol), carbonat de potasiu (471 mg, 3,4 mmol), acetat de paladiu(II) (13 mg, 0,06 mmol) și dicitlohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il) fosfină (SPhos, 58 mg, 0,14 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscat (20 mL) s-a purjat cu argon și s-a încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celită și stratul de filtrare s-a spălat cu tetrahidrofuran (10 mL). Filtratul s-a evaporat, apoi s-a redizolvat cu acetat de etil (50 mL). Soluția s-a spălat cu apă (50 mL). Stratul apos s-a extras din nou cu acetat de etil (50 mL). Organicele combinate s-au spălat cu soluție de săruri (30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a rezulta un reziduu brut care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel Gradient de la 0-15% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a obține compusul **35b**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,67 (q, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,38 (s, 12H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H). CLSM (m/z) fără semnal SM, Tr = 3,07 min (metoda CLSM 2).

Etapa 3: Sinteza (E)-3-(4-(4-amino-2-clorochinazolin-8-il)-3,5-dietilfenil)acrilonitrilului (Compusul 35c)

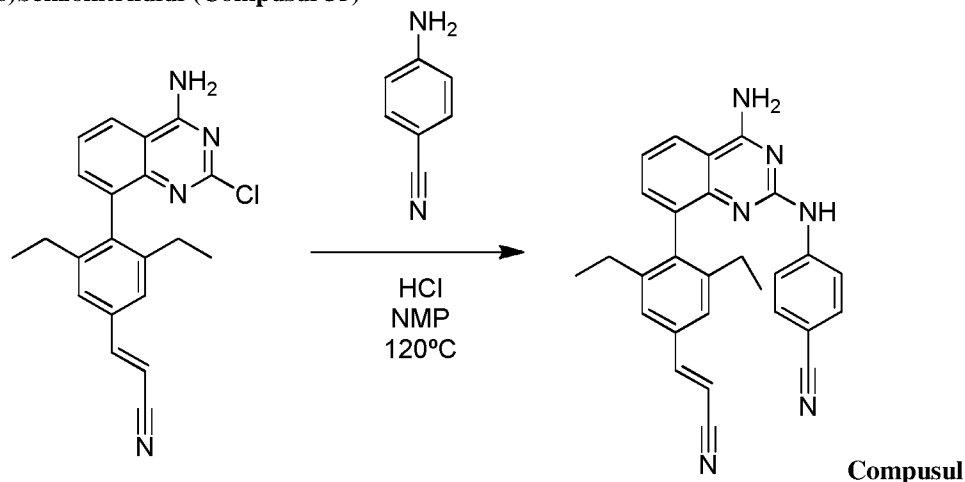


Compusul 35c

Un amestec de 8-bromo-2-clorochinazolin-4-amină (90 mg, 0,35 mmol, Ark Pharm Inc, AK-28702), compus 35b (130 mg, 0,42 mmol), fosfat de potasiu tribazic (96 mg, 0,45 mmol) și diclorură de 1,1'-bis(di-*terf*-butilfosfino)ferocen paladiu (23 mg, 0,04 mmol) s-a dizolvat în

amestec de *N,N*-dimetilformamidă:apă (80:20, 5 mL). Reacția s-a încălzit la 80°C timp de 60 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de magneziu, s-a adăugat 1 echivalent volumetric de hexan și acest amestec s-a filtrat printr-un strat de silicagel de 2 cm care s-a spălat cu acetat de etil suplimentar. Organicele combinate s-au concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a tratat cu hexan într-o baie sonică. Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat de două ori cu hexan pentru a produce compusul din titlu **35c**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (bs, 2H), 8,29 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,22 – 2,01 (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). CLSM (*m/z*) 363,3 [M+H], Tr = 2,68 min (metoda CLSM 2).

Etapa 4: Sinteza (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 35)

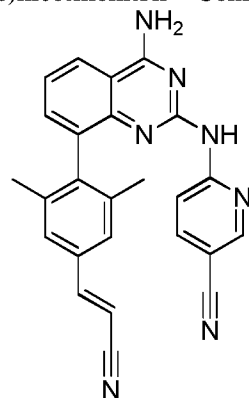


35

Un amestec de compus 35c (40 mg, 0,11 mmol), 4-cianoanilină (18 mg, 0,154 mmol, Sigma-Aldrich) și soluție de clorură de hidrogen în 1,4-dioxan (4M, 3 μL, 0,011 mmol) în *N*-metil-2-pirolidonă uscată (1 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 120°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a purificat direct prin cromatografie în fază inversă CLPÎ (gradient 0-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **35**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 – 9,84 (m, 1H), 9,82 – 8,84 (m, 2H), 8,27 (bs, 1H), 7,86 – 7,22 (m, 7H), 6,62 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,40 – 1,98 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). CLSM (*m/z*) 445,4 [M+H], Tr = 2,59 min (metoda CLSM 2).

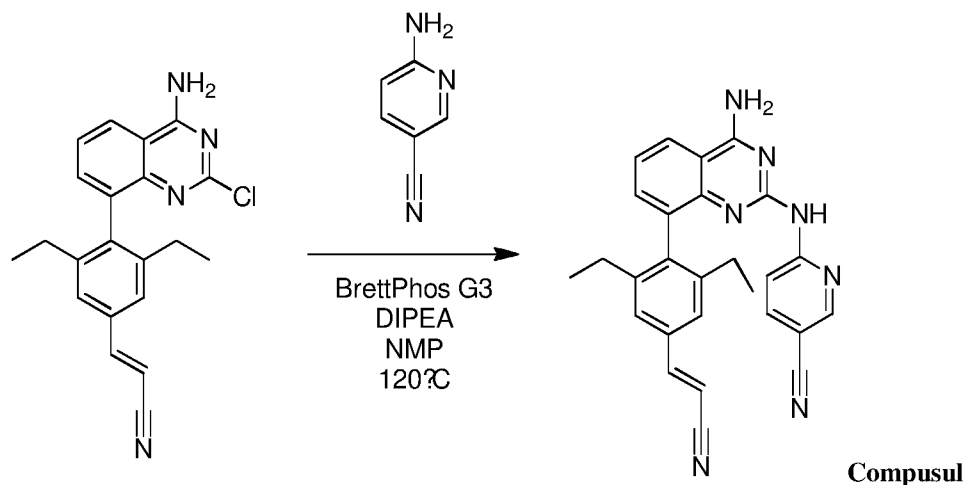
EXEMPLUL 36

(*E*)-6-((4-Amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitril – Compusul 36



Sinteza

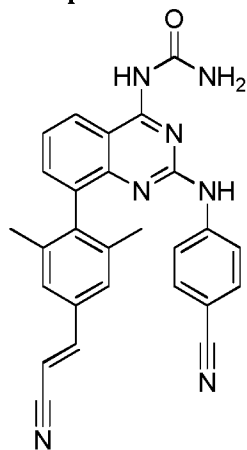
(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dietilfenil)chinazolin-2-il)amino)nicotinonitrilului (Compusul 36)

**36**

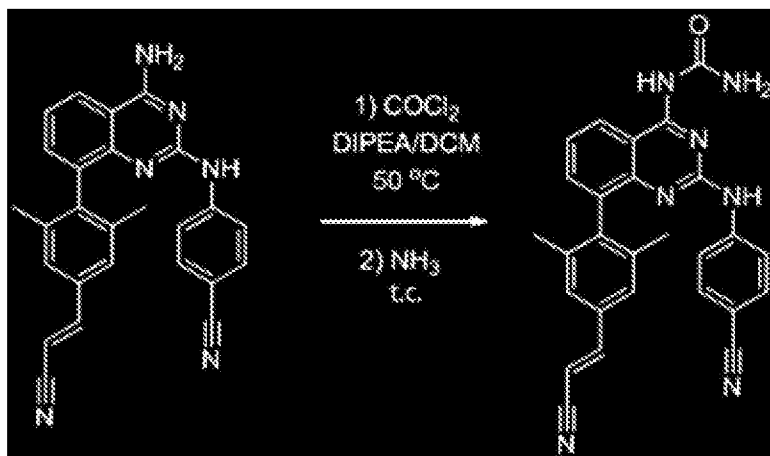
Compus 35c (40 mg, 0,11 mmol), 6-aminonicotinonitril (53 mg, 0,44 mmol, Ark Pharm Inc, AK-32349), *N,N*-diizopropiletilamină (28 mg, 0,22 mmol) și metansulfonat de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]
 5 paladiu(II) (9 mg, 0,011 mmol) s-au combinat în atmosferă de argon în *N*-metil-2-pirolidonă (1 mL). Reacția s-a încălzit la 120°C într-un vas etanș timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei și s-a purificat direct prin cromatografie CLPÎ în fază inversă (gradient 0-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **36**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,54 (bs, 1H), 12,09 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,37 – 8,15 (m, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,80 – 7,66 (m, 3H), 7,56 – 7,27 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,40 – 2,01 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). CLSM (*m/z*) 446,4 [M+H], Tr = 1,98 min (metoda CLSM 2).

EXEMPLUL 37

15 **(*E*)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-4-il)uree – Compusul 37**



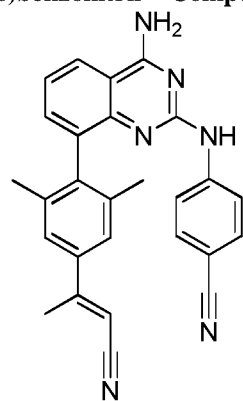
Sinteza (*E*)-1-(2-((4-cianofenil)amino)-8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-4-il)ureei (Compusul 37)

**Compusul 37**

Compusul 2 (42 mg, 0,10 mmol) s-a suspendat în diclormetan uscat (2 mL) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,57 mmol) s-a adăugat la suspensie, după care s-a adăugat prin picurare fosgen (0,5 mL, soluție de 20% în toluen). Amestecul s-a agitat la 50°C timp de 1 oră. O altă porție de *N,N*-diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,57 mmol) și fosgen (0,2 mL, soluție de 20% în toluen) s-a adăugat la amestecul de reacție și acest amestec s-a agitat la 50°C timp de încă 1 oră. Amestecul s-a răcit până la temperatura camerei și s-a adăugat amoniac apos saturat (1 mL). Volatilele s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul brut s-a purificat prin CLPI folosind gradient de la 50-100% acetonitril în apă (coloană preparativă CLPÎ Phenomenex Gemini 10u, C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min) pentru a produce compusul din titlu 37. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (bs, 1H), 8,26 – 8,07 (m, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,62 – 7,45 (m, 3H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 6,43 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,81 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 460,3 [M+H], [M+H], Tr = 3,98 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 38

(*E*)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 38

**Etapa 1: Sinteza acidului 4-bromo-3,5-dimetilbenzoic (Compusul 38a)****Compusul 38a**

4-Bromo-3,5-dimetilbenzonitril (630 mg, 3 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760) s-a dizolvat în etanol (1 mL) și s-a adăugat soluție de hidroxid de sodiu 8M (5 mL) și acest amestec de reacție s-a agitat într-un vas etanș la 120°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (100 mL) și s-a spălat cu eter dietilic (2x50 mL), stratul apos s-a acidulat cu acid clorhidric concentrat (la pH=3) și s-a extras cu eter dietilic (2 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au concentrat în condiții de presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu 38a. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

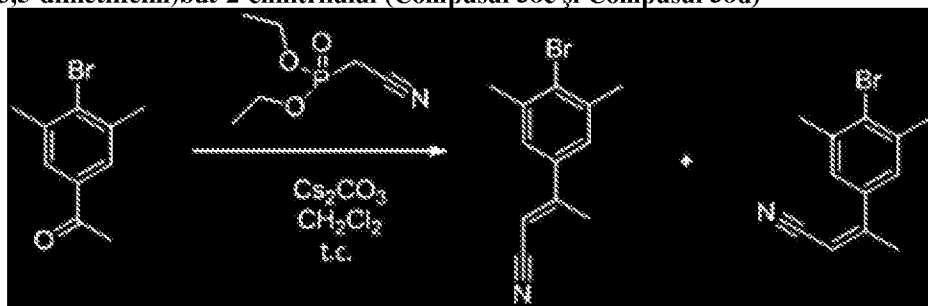
ă pentru a oferi un randamen,5-dimetilfenil)etanonei (Compusul 38b)



Compusul 38b

Compusul 38a (100 mg, 0,44 mmol) s-a suspendat în 1,4-dioxan uscat (5 mL) și s-a adăugat prin picurare în atmosferă de argon metil-litiu (0,8 mL, soluție 1,6 M în eter dietilic). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția s-a stins prin adăugarea de metanol (10 mL) și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul solid s-a extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Soluțiile organice combinate s-au concentrat sub presiune redusă pentru a produce compusul din titlu **38b**. CLSM (m/z) 227,0 [M+H], Tr = 4,65 min (metoda CLSM 1).

Etapa 3: Sinteza (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-ennitrilului și (Z)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)but-2-ennitrilului (Compusul 38c și Compusul 38d)

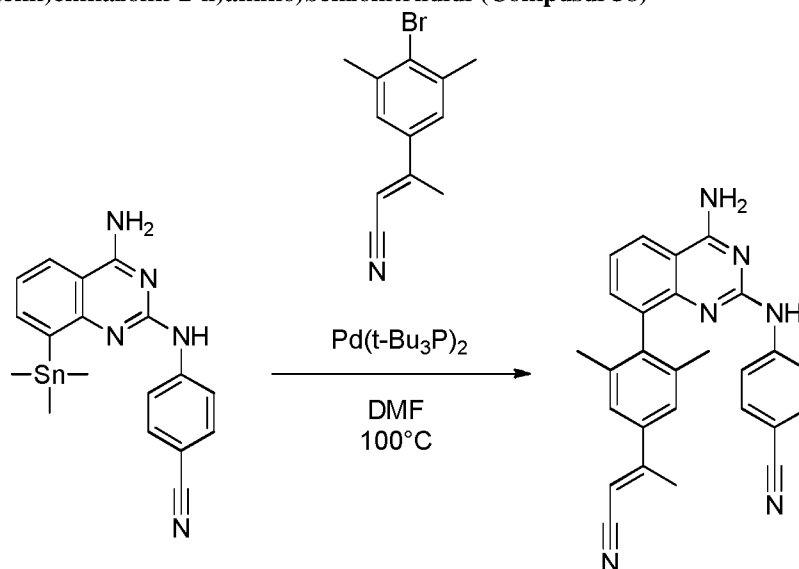


Compusul 38c

Compusul 38d

Compusul 38b (95 mg, 0,42 mmol) și fosfonat de dietil (cianometil) (70 μ L, 0,40 mmol) s-au dizolvat în diclormetan uscat (5 mL). S-a adăugat carbonat de cesiu (1 g, 3,07 mmol) și soluția s-a concentrat lent sub presiune redusă la 30°C. Solidul rezultat s-a lăsat să stea la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat diclormetan la reziduu și solidele s-au filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând gradient de la 0-10% acetat de etil în *izo*-hexani pentru a produce compusul din titlu **38c** CLSM (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 5,01 min (metoda CLSM 1); și compusul din titlu **38d** CLSM (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 4,48 min (metoda CLSM 1).

Etapa 4: Sinteza (E)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 38)



Compusul 38

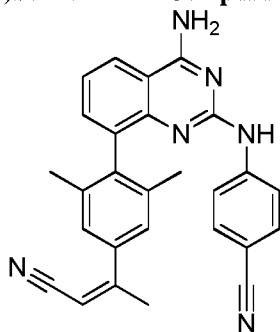
Un amestec de compus 32a (20 mg, 0,047 mmol), compus 38c (20 mg, 0,080 mmol) și bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu(0) (20 mg, 0,039 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat pe CLPÎ (coloană preparativă Phenomenex Gemini de 10

microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **38**. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (bs, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,29 (m, 7H), 6,17 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,52 – 2,51 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). CLSM (m/z) 430.9 [M+H], Tr = 3,83 min (metoda CLSM 1).

5

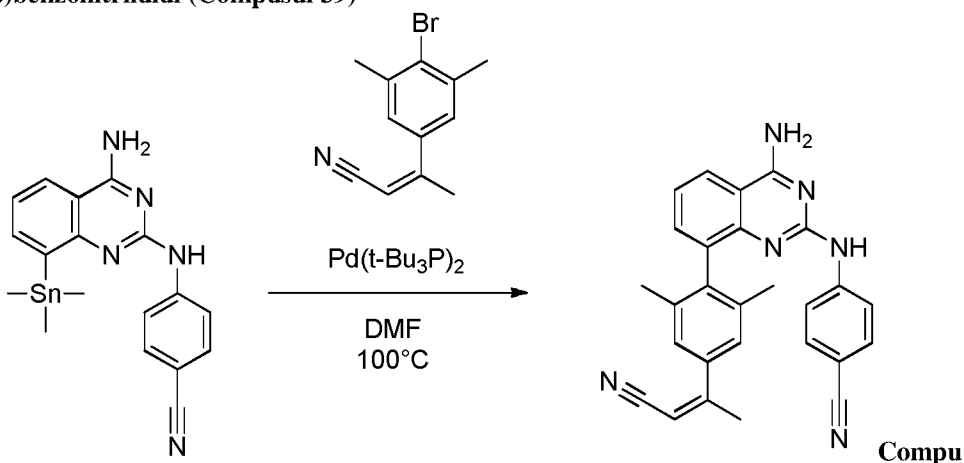
Exemplul 39

(Z)-4-((4-Amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 39



10

Sinteza (Z)-4-((4-amino-8-(4-(1-cianoprop-1-en-2-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 39)



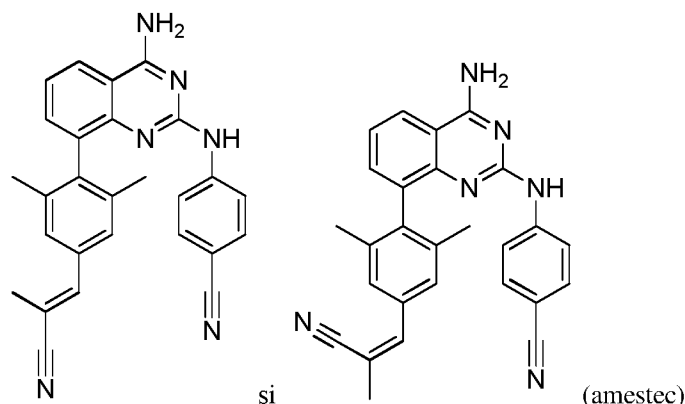
sul 39

Un amestec de compus 32a (20 mg, 0,047 mmol), compus 38d (18 mg, 0,072 mmol) și bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu(0) (20 mg, 0,039 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat pe CLPÎ (coloană preparativă Phenomenex Gemini de 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **39**. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (bs, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 4H), 7,62 – 7,29 (m, 5H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 2,36 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,97 (s, 6H). CLSM (m/z) 430.9 [M+H], Tr = 3,76 min (metoda CLSM 1).

20

EXEMPLUL 40

4-((4-Amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 40 (amestec *E/Z* = 1/1)



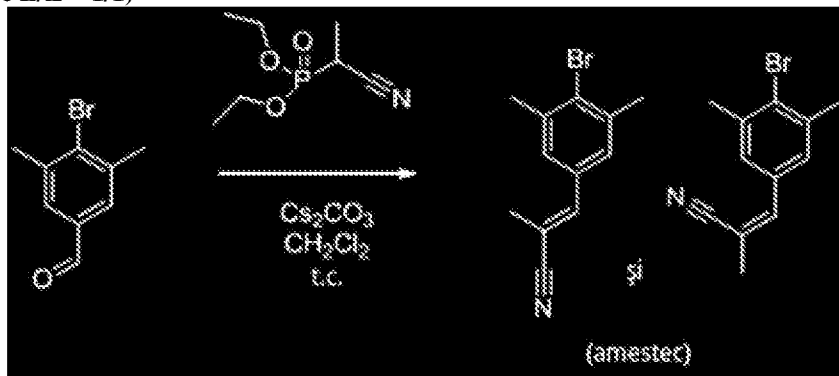
Eta 1: Sinteza 4-bromo-3,5-dimetilbenzalhidei (Compusul 40a)



Compusul 40a

Un amestec de 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitril (2 g, 9,57 mmol, Ark Pharm Inc, AK-44760), în diclormetan (25 mL) s-a răcit până la -62°C . S-a adăugat prin picurare o soluție de hidrură de diizobutilaluminu (1M în diclormetan, 11 mL) și reacția s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi s-a adăugat soluție apoasă de acid clorhidric de 5% (10 mL) și amestecul de reacție s-a încălzit la reflux timp de 30 de minute. Apoi, amestecul de reacție s-a diluat cu diclormetan, s-a spălat cu soluție de săruri. Stratul organic s-a uscat pe clorură de calciu. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și produsul brut s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-10% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **40a**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). SMIR: (TOF CI^+) calculată pentru $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 212,9915, găsită 212,9913. CLSM (m/z) 213,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,59 min (metoda CLSM 1).

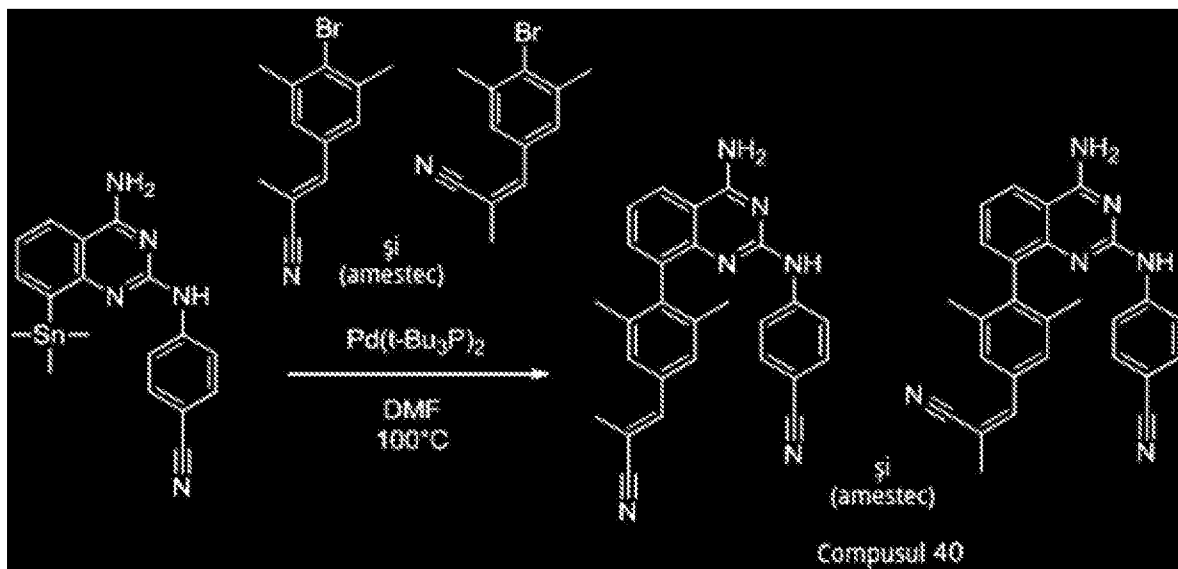
Eta 2: Sinteza 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2-metirilnonitrilului (Compusul 40b) (amestec E/Z = 1/1)



Compusul 40b

Compusul 40a (100 mg, 0,47 mmol) și fosfonat de dietil (1-cianoetil) (70 μL , 0,40 mmol) s-au dizolvat în diclormetan uscat (5 mL). S-a adăugat carbonat de cesiu (1 g, 3,07 mmol) și soluția s-a concentrat lent sub presiune redusă la 30°C . Solidul rezultat s-a lăsat să stea la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat diclormetan la reziduu și solidele s-au filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând gradient de la 0-10% acetat de etil în *izo*-hexani pentru a produce compusul din titlu **40b** ca un amestec 1:1 de izomeri E/Z. CLSM (m/z) 250,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 5,07 și 5,10 min (metoda CLSM 1).

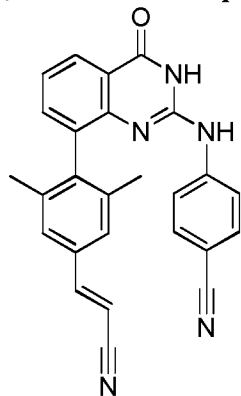
Eta 4: Sinteza 4-((4-amino-8-(4-(2-cianoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenil)chinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 40) (amestec E/Z = 1/1)



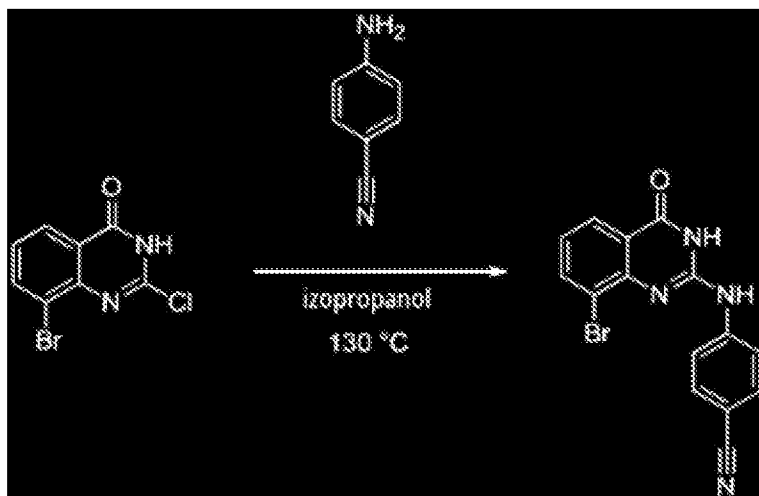
- Un amestec de compus 32a (20 mg, 0,047 mmol), compus 40b (20 mg, 0,080 mmol) și bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu(0) (20 mg, 0,039 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2 mL) s-a încălzit în atmosferă de argon la 100°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă, s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-100% acetat de etil în *iso*-hexani) și apoi s-a repurificat pe CLPÎ (coloană preparativă Phenomenex Gemini de 10 microni C18, 250 x 21,2 mm, 10 mL/min, gradient de la 10-100% acetonitril în apă) pentru a produce compusul din titlu **40** ca un amestec 1:1 de izomeri *E/Z*. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,64 – 7,23 (m, 7H), 2,23 – 2,19 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). CLSM (m/z) 430,8 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3,86 min (metoda CLSM 1).

EXEMPLUL 41

(*E*)-4-((8-(4-(2-Cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)amino)benzonitril – Compusul 41

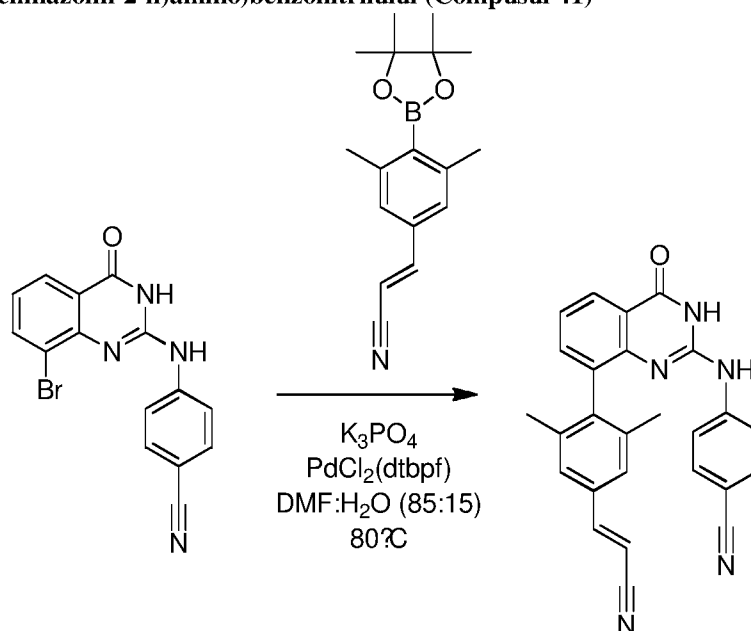


- 15 Etapa 1: Sinteza 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 41a)

**Compusul 41a**

Un amestec de compus 34a (260 mg, 1 mmol) și 4-aminobenzonitril (130 mg, 1,1 mmol, Sigma-Aldrich) în izopropanol (5 mL) s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 130°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat eter dietilic (10 mL). Produsul solid s-a filtrat și s-a spălat cu eter dietilic (3x 20 mL) pentru a produce compusul din titlu **41a**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). SMIR: (IEP+) calculată pentru C₁₅H₁₀ON₄Br [M+H] 341,0033, găsită 341,0033. CLSM (*m/z*) 341,1 [M+H], Tr = 4,52 min (metoda CLSM 1).

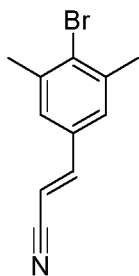
Etapa 2: Sinteza (E)-4-((8-(4-(2-cianovinil)-2,6-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 41)

**Compusul 41**

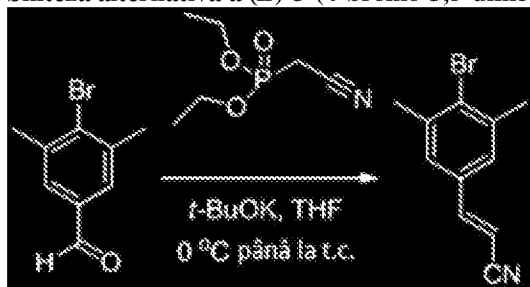
Un amestec de compus 41a (68 mg, 0,2 mmol), compus 1c (85 mg, 0,3 mmol), fosfat de potasiu tribazic (92 mg, 0,4 mmol) și diclorură de 1,1'-bis(di-*terț*-butilfosfino)ferrocen paladiu (26 mg, 0,04 mmol) s-a dizolvat în amestec de *N,N*-dimetilformamidă:apă (85:15, 40 mL) în atmosferă de argon. Reacția s-a încălzit la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 50-80% acetat de etil în *izo*-hexani) și apoi s-a repurificat prin cromatografie în fază inversă CLPÎ (gradient 5-100% acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a produce sarea TFA a compusului **41**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,96 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 6H), 6,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). CLSM (*m/z*) 418,3 [M+H], Tr = 2,72 min (metoda CLSM 2).

EXEMPLUL 42

Sinteza alternativă a (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului – Compusul 1b



Sinteza alternativă a (E)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)acrilonitrilului (Compusul 1b)

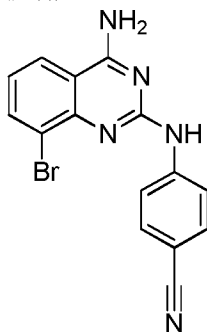


Compusul 1b

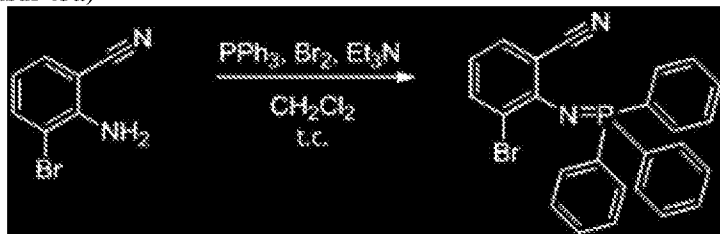
- La o soluție de cianometilfosfonat de dietil (266 mg, 1,5 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat *t*-butoxid de potasiu (168 mg, 1,5 mmol) la 0°C cu agitare timp de 30 de minute. După aceea, compusul 40a (212 mg, 1 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat prin picurare în amestecul de reacție la temperatura camerei și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu apă. S-a adăugat acetat de etil și stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri, s-a uscat pe clorură de calciu uscată și s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduu s-a purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de la 0-20% acetat de etil în *iso*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **1b**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 6H). CLSM (*m/z*) fără semnal SM, Tr = 2,78 min (metoda CLSM 2).

EXEMPLUL 43

- Sinteza alternativă a 4-((4-amino-8-bromochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului – Compusul 8a



Etapa 1: Sinteza 3-bromo-2-((trifenilfosforaniliden)amino)benzonitrilului (Compusul 43a)



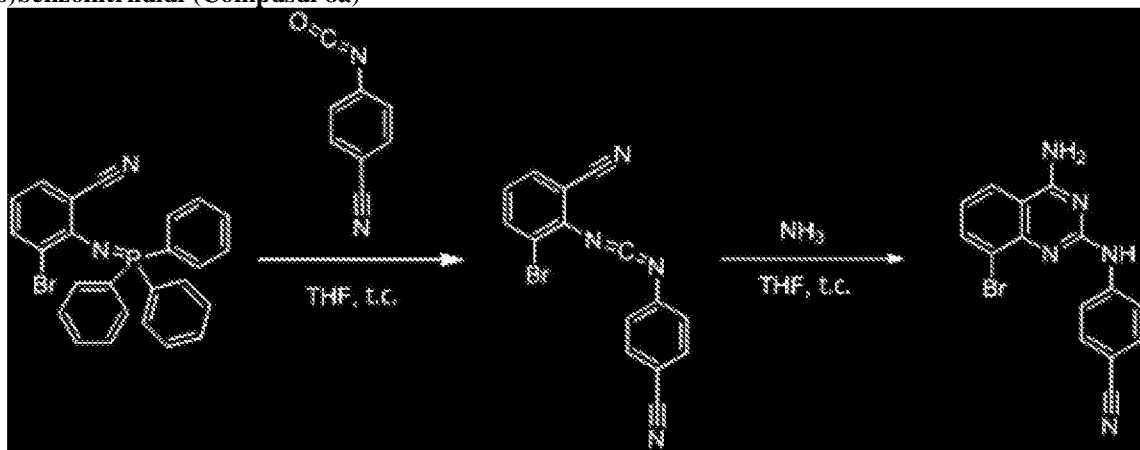
Compusul 43a

- O soluție de trifenilfosfină (10,65 g, 40,6 mmol) în diclormetan (200 mL) s-a tratat încet cu brom (6,49 g, 40,6 mmol) la 0°C timp de 5 minute. Apoi s-a adăugat trietilamină (8,22 g, 81,2 mmol), după care s-a adăugat 2-amino-3-brombenzonitril (4,00 g, 20,3 mmol, Abblis, AB1000095). Apoi, baia de gheață s-a îndepărtat și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 8 ore. Amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras de două ori cu diclormetan. Organicele combinate s-au spălat cu soluție de săruri și s-au uscat pe sulfat de

magneziu. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a supus cromatografiei pe silicagel (gradient de la 0-30% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **43a**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,80 – 7,70 (m, 6H), 7,66 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 3H), 7,57 – 7,47 (m, 6H), 7,40 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (td, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H).

5 CLSM (m/z) 457,1 [M+H] Tr = 2,99 min (metoda CLSM 2).

Etapa 2: Sinteza alternativă a 4-((4-amino-8-bromochinazolin-2-il)amino)benzonitrilului (Compusul 8a)



Compusul 8a

10 La o soluție de compus 43a (500 mg, 1,09 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat 4-izocianatobenzonitril (173 mg, 1,20 mmol, Sigma-Aldrich) la 0°C și amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 30 de minute. S-a adăugat amoniac 2M în izopropanol (3,3 mL, 6,6 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la reflux timp de 3 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de la 0-40% acetat de etil în *izo*-hexani) pentru a produce compusul din titlu **8a**. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). CLSM (m/z) 340,0 [M+H], Tr = 4.06 min (metoda CLSM 1).

Exemple biologice

20 Exemplul A

Screening-ul de înaltă performanță al RT (revers-transcriptazei) anti-HIV-1

25 Compușii s-au testat într-o analiză cu efect citopatic miniaturizată, de înaltă performanță pentru activitatea împotriva mutanților K103N și Y181C ai revers-transcriptazei HIV-1 HBX2 (tip sălbatic) și HIV-1. În tabelele 1 și 2 de mai jos, „t.s.” se referă la rezultatele compușilor testați care se desfășoară cu tipul sălbatic 1 și „analiza 2 t.s.” se referă la rezultatele compușilor testați care se desfășoară cu tipul sălbatic în aceeași zi cu testarea compușilor cu mutanții. Astfel, „analiza 2 t.s.” s-a efectuat în aceleași condiții ca și testarea compușilor cu mutanții și oferă o comparație directă cu rezultatele testării cu mutanții.

30 S-au obținut diluții seriale în zece puncte ale compușilor cu mărimea treptei de jumătate de log în DMSO. AZT (5 μM) s-a utilizat ca martor pozitiv și DMSO ca martor negativ. Distribuitorul acustic Echo s-a utilizat pentru a elibera 200nL de compus diluat în serie în planșete analitice sterile pentru culturi de țesut cu 384 godeuri. Două milioane de celule MT-4 s-a incubat cu fiecare dintre cele 3 virusuri la MOI de 0,0005 în tuburi de infecție separate de 1 mL timp de 1 oră la 37°C. Celulele s-au diluat în mediu de cultură celulară (RPMI + 10% FBS) la 50,000 celule/mL. Celulele infectate s-au adăugat la planșete analitice cu 384 godeuri conținând compuși diluați în serie. Planșetele analitice s-au incubat timp de 5 zile într-un incubator umidificat setat la 37°C și 5% CO_2 . Pentru a măsura efectul citopatic al HIV, în fiecare godeu s-a adăugat 40 μL de TiterGlo celular și semnalul de luminiscentă rezultat s-a citit cu spectrofotometrul pt. citirea planșetelor Envision (Perkin Elmer). Datele s-au normalizat la 40 martorii pozitivi și negativi în fiecare planșetă și s-au exprimat ca Protecție CPE %. Valorile EC_{50} s-au definit ca concentrația compusului care a determinat o scădere de 50% a semnalului de luminiscentă și s-au calculat prin regresie neliniară utilizând software-ul Pipeline Pilot prin aplicarea unei ecuații ajustate cu patru parametri (Accelrys, San Diego, CA). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1	MT4 EC ₅₀ (nM) impotriva	MT4 EC ₅₀ (nM) impotriva			SM impotriva mutantului	
Compusul ID	t.s.	analiza 2 t.s.*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	3,0	6,2	8,8	17,8	1,4	2,9
2	3,7	3,6	4,0	10,9	1,1	3,0
3	NA	12,9	12,0	50,2	0,9	3,9
4	9,2	9,8	19,1	47,0	2,0	4,8
5	1,3	1,5	2,5	12,0	1,7	8,2
6	99,3	82,6	81,1	469,5	1,0	5,7
7	122,2	116,8	130,5	>500	1,1	>4,3
8	2,7	2,8	3,7	21,7	1,3	7,8
9	3,4	3,2	3,5	10,8	1,1	3,4
10	2,8	3,0	2,9	29,3	1,0	9,8
11	4,7	4,2	5,2	126,4	1,2	29,8
12	1,8	1,8	1,7	12,5	0,9	6,9
13	3,2	4,3	5,9	27,4	1,4	6,4
14	8,1	12,7	15,1	121,9	1,2	9,6
15	22,6	33,2	72,2	179,5	2,2	5,4
16	6,3	7,5	12,5	42,6	1,7	5,7
17	229,1	189,9	150,8	>500	0,8	>2,6
18	21,9	13,1	12,1	112,3	0,9	8,6
19	27,5	29,0	30,3	79,7	1,0	2,7
20	7,0	6,6	7,1	69,9	1,1	10,5
21	10,1	10,6	10,8	187,0	1,0	17,6
22	69,3	87,5	101,4	>500	1,2	>5,7
23	8,7	NA	NA	NA	NA	NA
24	27,8	27,8	32,5	478,5	1,2	17,2
25	39,1	28,3	44,1	159,8	1,6	5,6
26	2,7	2,0	2,4	27,2	1,2	13,5
27	6,3	3,8	5,3	399,7	1,4	105,9
28	11,4	9,1	14,3	57,2	1,6	6,3
29	22,1	18,6	33,4	>500	1,8	>26,9
30	15,9	13,0	17,0	55,6	1,3	4,3
31	10,5	8,6	17,6	432,5	2,1	50,5
32	1,9	1,3	1,5	10,5	1,2	8,3
33	2,1	1,5	3,2	12,3	2,1	7,9
34	2,4	3,0	3,2	11,3	1,0	3,7
35	12,8	16,8	16,9	38,6	1,0	2,3
36	7,7	10,5	10,1	87,3	1,0	8,3
37	4,7	6,8	7,8	22,1	1,2	3,3
38	6,0	7,9	7,0	18,6	0,9	2,4
39	5,9	8,9	12,1	27,2	1,4	3,0
40 (amestec de izomeri)	6,8	9,9	16,3	36,1	1,7	3,7
41	6,3	9,5	15,7	32,8	1,6	3,4

* analiza 2 t.s. s-a desfășurat în aceeași zi cu analizele cu mutanții K103N și Y181C.

- 5 Screening-ul de înaltă performanță a fost, de asemenea, efectuat pentru nevirapină („NPV”), rilpivirină („RPV”) și efavirenz („EFV”). Nevirapina a fost obținută de la Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada, Catalog # N391275). Rilpivirina a fost obținută de la Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Regatul Unit, Catalog # KE-0036). Efavirenz a fost obținut de la Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada, Catalog # E425000). Rezultatele sunt prezentate mai jos în Tabelul 2.

Tabelul 2	MT4 EC ₅₀ (nM) împotriva	MT4 EC ₅₀ (nM) împotriva			SM împotriva mutantului	
Compus	t.s.	analiza 2 t.s.*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Nevirapină ("NVP")	65,0	ND	ND	ND	ND	ND
Rilpivirină ("RPV")	0,9	1,3	1,5	3,8	1,2	3,1
Efavirenz ("EFV")	1,3	1,6	46,4	3,8	28,9	2,3

* analiza 2 t.s. s-a desfășurat în aceeași zi cu analizele cu mutații K103N și Y181C.

ND: nedeterminat

- Se înțelege că EC₅₀ poate fi evaluată prin tehnici cunoscute în domeniu. Într-o variantă de realizare, compușii prezintă o valoare EC₅₀ mai mică de aproximativ 3000 nM în tipul sălbatic sau în oricare dintre mutații RT HIV, măsurată prin metoda dezvoltată în Secțiunea discutată mai sus „screening-ul de înaltă performanță a analizei pentru activitatea împotriva mutațiilor K103N și Y181C anti-HIV”. Într-o variantă de realizare, compușii prezintă o EC₅₀ mai mică de aproximativ 1000 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM sau 1 nM în tipul sălbatic sau oricare dintre mutații RT HIV (de exemplu, K103N, Y181C).

Exemplul B

Profilul de rezistență împotriva mutațiilor RT (revers-transcriptazei) HIV-1

- Compușii s-au testat pentru activitatea antivirală împotriva unui grup de virusuri rezistente la INNRT. S-a utilizat un grup de 8 virusuri mutante situs-direcționate clonale, reprezentând principalele căi de dezvoltare a rezistenței împotriva rilpivirinei („RPV”), efavirenzului („EFV”) și nevirapinei („NVP”), conținând atât mutații unice, cât și duble în revers-transcriptaza HIV-1. Alte detalii și contexte pot fi găsite în [Janssen et al., J. Med. Chem, 2005, 48, 1901-1909], [Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, no. 5, 1466-1471], [Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559].

- Reținerea potenței antivirale totale împotriva mutației K103N în raport cu virusul de tip sălbatic s-a considerat în mod special de dorit deoarece această mutație este prezentă într-un subgrup minor de pacienți netratați anterior (1,4%). Tulpinile recombinante HIV-1 care codifică mutațiile revers-transcriptazei K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N/Y181C, L100I/Y181C, E138K sau E138K/M184V s-au construit prin mutageneză situs-direcționată. Virusurile de tip sălbatic și mutante s-au preparat prin transfectarea clonelor ADNc pe baza HXB2 infecțioase provirale în celule MT-2 și recoltarea supernatanților celulari. Celulele MT-2 s-au infectat cu tulpini HIV-1 de tip sălbatic și mutante la o multiplicitate a infecției (MOI) de 0,005 prin amestecare ușoară timp de 3 ore la 37°C și apoi s-au adăugat la o densitate de 16,667 celule per godeu în 50 μL de mediu de cultură celulară RPMI complet (conținând 10% ser fetal bovin (SFB) și 10% penicilină-streptomycină) la planșete cu 96 de godeuri conținând 50 μL de o diluție în serie de 3 ori a test-compușilor în mediu RPMI. După 5 zile de incubare la 37°C într-un incubator umidificat în prezența a 5% CO₂, s-au adăugat la fiecare godeu 100 μL de Reactiv Cell Titer-Glo™ (Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) și unitățile relative de lumină (URL) s-au măsurat pe un spectrofotometrul pt. citirea planșetelor Envision. Efectul citopatic indus de virus s-a determinat ca procent din măsurătorile URL din probele cu replicare completă a virusului suprimat după scăderea semnalului din controalele netratate (DMSO). Valoarea EC₅₀ s-a definit ca fiind concentrația compusului care induce o scădere de 50% a replicării virusului. Analiza datelor pentru activitatea antivirală observată în celulele MT-2 s-a realizat folosind software-ul XL-fit™ (IDBS, Guildford, Surrey, UK) pentru a calcula EC₅₀ dintr-o curbă doză-răspuns cu 8 puncte folosind următoarea ecuație:

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

unde y = inhibarea virusului, x = concentrația medicamentului, M = inhibarea maximă, H = inhibarea minimă și n = coeficientul Hill. Valorile EC₅₀ (media ± deviația standard) s-au calculat din cel puțin trei experimente independente efectuate triplu. Nivelul de rezistență s-a

calculat ca un raport al EC₅₀ medii pentru fiecare virus mutant/TS. Rezultatele sunt prezentate în Figura 1 și în Tabelele 3 și 4 de mai jos.

Tabelul 3 Schimbarea multiplă (SM) de joasă performanță – grupul cu rezistență biologică							
Compus	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V
1	1,3	5,7	6,9	14,8	15,2	0,6	ND
2	0,9	4,0	1,6	4,1	10,0	1,6	5,0
3	1,0	3,4	1,0	3,4	13,7	ND	ND
4	1,4	4,9	5,4	12,8	16,9	ND	ND
5	1,6	15,4	18,9	208,0	174,0	ND	ND
9	1,0	5,7	4,0	14,7	11,4	ND	ND
10	0,9	11,9	3,8	19,9	53,6	ND	ND
11	2,1	154,0	85,0	157,0	161,0	ND	ND
34	1,4	3,4	1,7	12,4	18,7	ND	4,2

ND: nedeterminat

- 5 Profilul de rezistență împotriva mutațiilor RT HIV-1 a fost, de asemenea, condus pentru nevirapină („NPV”), rilpivirină („RPV”) și efavirenz („EFV”). Nevirapina a fost obținută de la Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada, Catalog # N391275). Rilpivirina a fost obținută de la Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, Regatul Unit, Catalog # KE-0036). Efavirenz a fost obținut de la Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada, Catalog # E425000). Rezultatele sunt prezentate mai jos în Tabelul 4.

Tabelul 4 Schimbarea multiplă (SM) de joasă performanță – grupul cu rezistență biologică							
Compus	K103N	Y181C	L100I/ Y181C	K103N/ Y181C	Y188L	G190A	E138K/ M184V
Nevirapină („NVP”)	87,0	>229	>229	ND	>229	183,0	ND
Rilpivirină („RPV”)	1,0	4,6	18,1	7,7	22,8	0,8	3,0
Efavirenz („EFV”)	48,1	3,6	>200	83,5	132,5	14,8	ND

ND: nedeterminat

Exemplul C

Analiza hERG

Celule:

- 15 Linia de celule CHO AVIVA, care exprimă în mod stabil canalele hERG, s-a utilizat pentru studiu. Celulele s-au cultivat în DMEM/F12 conținând 10% SFB, 1% penicilină/streptomycină și 500 μg/mL G418. Înainte de testare, celulele s-au recoltat utilizând Accumax (Innovative Cell Technologies).

Soluții:

- 20 Pentru înregistrările electrofiziologice s-au utilizat următoarele soluții:
Soluție externă: 2 mM CaCl₂; 2 mM MgCl₂; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM glucoză; 10 mM HEPES; 305-315 mOsm; pH 7,4 (ajustat cu NaOH 5M)
Soluție internă: 140 mM KCl; 10 mM MgCl₂; 6 mM EGTA; 5 mM HEPES-Na; 5 mM ATP-Mg; 295-305 mOsm; pH 7,25 (ajustat cu KOH 1M).

- 25 Electrofiziologie:

- Înregistrările celulelor întregi s-au efectuat utilizând PX 7000A (Axon Instruments) cu tehnologia AVIVA SealChip™. Celulele s-au tensionat la un potențial de menținere de -80 mV. Curentul hERG s-a activat apoi printr-o etapă de depolarizare la -50 mV timp de 300 ms. Această primă etapă la -50 mV s-a utilizat ca linie de referință pentru măsurarea amplitudinii vârfului curentului terminal. Apoi, s-a aplicat un salt de tensiune la +20 mV timp de 5 s pentru a activa canalele. În cele din urmă, un salt înapoi la -50 mV timp de 5 s a eliminat activarea și s-a înregistrat curentul de dezactivare terminal.

Prepararea test-articolelor și diluțiile:

- 35 Toate test-articolele s-au preparat din soluții-mamă 10 mM DMSO. Soluțiile s-au amestecat prin sonicare timp de 20 de minute, după care a urmat amestecarea intensă. Înainte de

testare, compușii s-au diluat în concentrații de testare în flacoane din sticlă utilizând soluția externă. Diluțiile s-au preparat cel mult cu 20 de minute înainte de utilizare.

Proceduri electrofiziologice

5 După atingerea configurației de celule întregi, celulele s-au monitorizat timp de 90 s pentru a evalua stabilitatea și apoi s-au spălat cu soluție externă timp de 66 s. Protocolul de tensiune s-a aplicat apoi celulelor la fiecare 12 s pe tot parcursul procedurii. Numai celulele stabile cu parametri de înregistrare deasupra pragului s-au permis pentru procedura de adăugare a medicamentului.

10 Soluție externă conținând 0,1% DMSO (vehicul) s-a aplicat celulelor pentru a stabili un nivel inițial. După stabilizarea curentului timp de 3 până la 10 minute, s-au aplicat test-articole. S-au adăugat soluții de test-articole la celule în 4 adăugări separate. Celulele s-au păstrat în soluție de testare până când efectul test-articolului a atins starea staționară, până la maximum 12 minute. Apoi, s-a adăugat 1 μ M cisapridă (control pozitiv). În cele din urmă, spălarea cu soluție externă s-a efectuată până când curentul de recuperare a atins starea staționară.

15 Analiza datelor

Analiza datelor s-a efectuat utilizând software-ul DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) și Origin (OriginLab Corporation). Rezultatele sunt dezvăluite în Tabelul 5. Valorile mai mari decât cele din Tabelul 5 indică concentrația maximă realizabilă în analiză (de exemplu, compușii care ating limita de solubilitate).

20 **Tabelul 5**

Compusul nr.	hERG (μ M)
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1,3
34	>3

Analiza hERG a fost efectuată, de asemenea, pentru rilpivirină („RPV”). Rezultatul a fost 0,5 μ M.

25 Răspunsurile farmacologice specifice observate pot varia în funcție de compusul activ particular selectat sau dacă sunt prezenți purtători farmaceutici, precum și de tipul de formulare și de modul de administrare utilizat și astfel de variații sau diferențe așteptate în rezultate sunt contemplate în conformitate cu practica prezentei dezvoltări.

30 Exemplele dezvăluite în prezentul document descriu sinteza compușilor descriși în prezentul document precum și intermediarii utilizați pentru obținerea compușilor. Trebuie să se înțeleagă că etapele individuale dezvăluite în prezentul document pot fi combinate. Trebuie, de asemenea, de înțeles că loturile separate ale unui compus pot fi combinate și apoi preluate în următoarea etapă de sinteză.

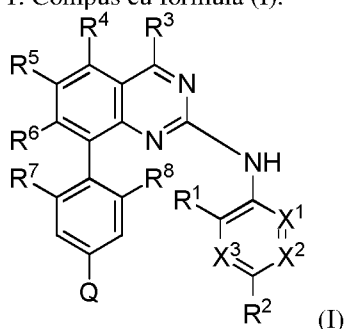
35 Toate referințele, inclusiv publicațiile, brevetele și documentele de brevet sunt încorporate prin referință în prezentul document, ca și cum s-ar încorpora individual prin referință. Prezenta dezvoltare prezintă referință la diferite variante de realizare și tehnici. Cu toate acestea, trebuie să se înțeleagă că multe variații și modificări pot fi făcute în timp ce rămân în spiritul și domeniul de aplicare al prezentei dezvoltări.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

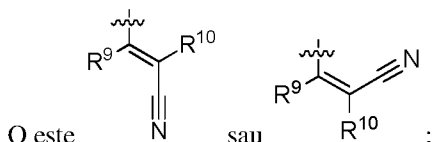
1. Smith M., March J. March's Advanced Organic Chemistry(5th ed.), Wiley-Interscience, 2001, pp. 1218-1223
2. Katritzky A. and Elguero J, et al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press, 1976
3. S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19, 1977
4. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, p. 732, Tabelul 38-5
5. Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, Capitolul 4, 1992
6. Foster A.B., Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism, Trends Pharmacol. Sci., 5(12), 1984, p. 524-527

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



în care



X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare independent N sau C(R^{11}), cu condiția ca cel mult 2 dintre X^1 , X^2 și X^3 să fie N;

R^1 este -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^2 este -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^3 este -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^4 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^5 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^7 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^8 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , halogen, $-OR^a$, $-CN$ sau $-NO_2$, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^9 este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^{10} este $-H$, alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-10} , în care fiecare alchil C_{1-6} și cicloalchil C_{3-10} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

fiecare R^{11} este independent $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} sau heteroalchil C_{1-6} , care pot fi identici sau diferiți, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

fiecare R^{12} este independent alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-10 membri, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ sau $-NO_2$; în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} și heterocicil cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți selectați dintre halogen, grupările $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ și $-NO_2$, care pot fi identice sau diferite;

fiecare R^a și R^b este independent $-H$, $-NH_2$, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} sau heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} , heterocicil cu 5-10 membri, aril C_{6-10} și heteroaril cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{13} , care pot fi identice sau diferite; sau R^a și R^b împreună cu atomii de care aceștia sunt legați formează un heterociclu cu 5-10 membri; și

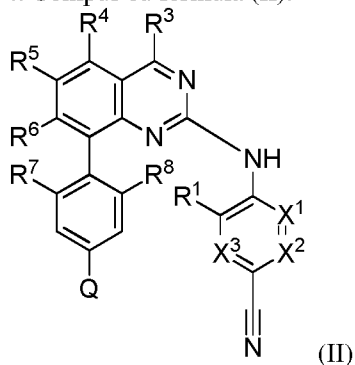
fiecare R^{13} este independent $-CN$, halogen, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heteroalchil C_{1-6} sau heterocicil cu 5-10 membri;

sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

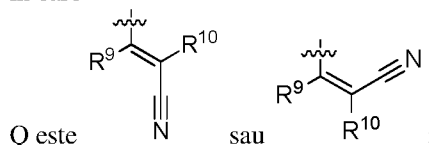
2. Compus, conform revendicării 1 sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^2 este $-H$, $-CN$, $-OR^a$ sau alchil C_{1-6} .

3. Compus, conform revendicărilor 1 sau 2 sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^2 este $-CN$.

4. Compus cu formula (II):



în care



X^1 , X^2 și X^3 sunt fiecare independent N sau $C(R^{11})$, cu condiția ca cel mult 2 dintre X^1 , X^2 și X^3 să fie N;

R^1 este $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen sau alchil C_{1-6} , în care alchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^3 este $-H$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, alchil C_{1-6} , sau heteroalchil C_{1-6} , în care fiecare alchil C_{1-6} și heteroalchil C_{1-6} este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{12} , care pot fi identice sau diferite;

R^4 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^5 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆, în care fiecare alchil C₁₋₆ și heteroalchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^7 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂, în care fiecare alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^8 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂, în care fiecare alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^9 este -H sau alchil C₁₋₆, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

R^{10} este -H sau alchil C₁₋₆, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

fiecare R¹¹ este independent -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen sau alchil C₁₋₆, care pot fi identici sau diferiți, în care alchil C₁₋₆ este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹², care pot fi identice sau diferite;

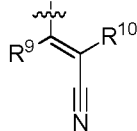
fiecare R¹² este independent alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterociclic cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN sau -NO₂; în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆ și heterociclic cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 substituenți selectați dintre halogen, grupările -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN și -NO₂, care pot fi identice sau diferite;

fiecare R^a și R^b este independent -H, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterociclic cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆, heterociclic cu 5-10 membri, aril C₆₋₁₀ și heteroaril cu 5-10 membri este opțional substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R¹³, care pot fi identice sau diferite; sau R^a și R^b împreună cu atomii de care aceștia sunt legați formează un heterociclu cu 5-10 membri; și

fiecare R¹³ este independent -CN, halogen, alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroalchil C₁₋₆ sau heterociclic cu 5-10 membri;

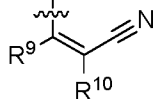
sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-4, sau un tautomer sau o sare



acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q este

6. Compus, conform revendicărilor 1-4, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic



a acestuia, în care Q este

7. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-6, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X¹, X² și X³ sunt fiecare CH.

8. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-6, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X¹ este N; X² este CH; și X³ este CH.

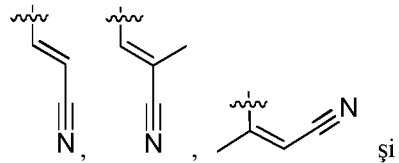
9. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-6, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X¹, X² și X³ sunt C(R¹¹); fiecare R¹¹ sunt selectați independent dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆; și R¹ este selectat dintre -H, -CN, -OR^a, halogen și alchil C₁₋₆.

10. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-6, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X¹, X² și X³ sunt C(R¹¹); fiecare R¹¹ sunt -H; și R¹ este -H.

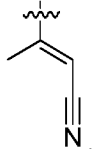
11. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-10, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R³ este -H, -OR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, alchil C₁₋₆ sau heteroalchil C₁₋₆.

12. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-11, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este -H, -OR^a, -NR^aR^b sau -NHC(O)NR^aR^b.
13. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-12, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este -NH₂ sau -OH.
14. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-12, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este -NH₂.
15. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-12, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este -OH.
16. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-15, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^4 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b sau alchil C₁₋₆.
17. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-16, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^5 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b sau alchil C₁₋₆.
18. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-17, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b sau alchil C₁₋₆.
19. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-18, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care doi dintre R^4 , R^5 și R^6 sunt -H și unul dintre R^4 , R^5 și R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b sau alchil C₁₋₆.
20. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-18, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care doi dintre R^4 , R^5 și R^6 sunt -H și unul dintre R^4 , R^5 și R^6 este -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -NR^aR^b sau alchil C₁₋₆.
21. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-20, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^6 este -H.
22. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-21, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^4 , R^5 și R^6 sunt -H.
23. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-22, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^7 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂.
24. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-23, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^8 este alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN sau -NO₂.
25. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-24, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^7 și R^8 sunt aceiași și sunt selectați dintre alchil C₁₋₆, heteroalchil C₁₋₆, halogen, -OR^a, -CN și -NO₂.
26. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-25, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^7 și R^8 sunt aceiași și sunt selectați dintre alchil C₁₋₆, halogen sau -OR^a.
27. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-26, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^7 și R^8 sunt alchil C₁₋₆.
28. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-27, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^7 și R^8 sunt metil.
29. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-28, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^9 este -H sau alchil C₁₋₆.
30. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-29, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{10} este -H sau alchil C₁₋₆.
31. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-30, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^9 este -H sau alchil C₁₋₆; și R^{10} este -H sau alchil C₁₋₆.
32. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-31, sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^9 și R^{10} sunt -H.

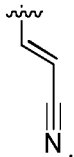
33. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-31, sau un tautomer sau o sare



acceptabilă farmaceutic a acestuia, Q este selectat dintre



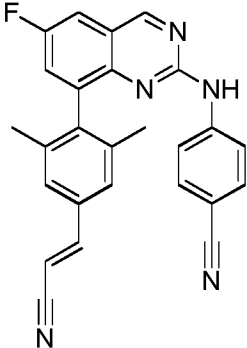
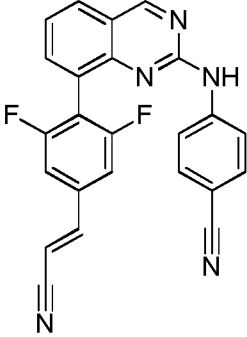
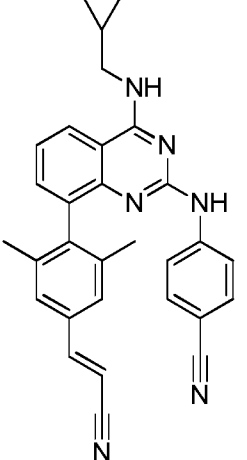
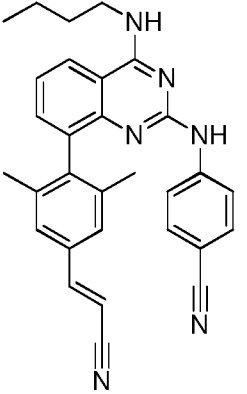
34. Compus, conform oricărei dintre revendicările 1-33, sau un tautomer sau o sare

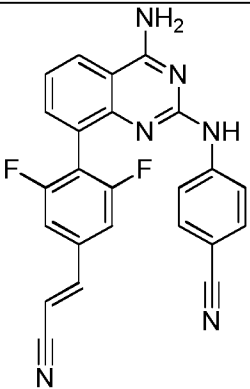
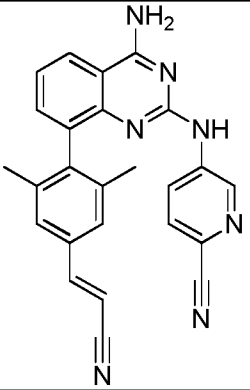
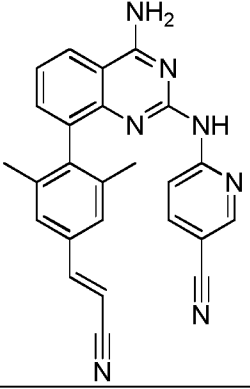
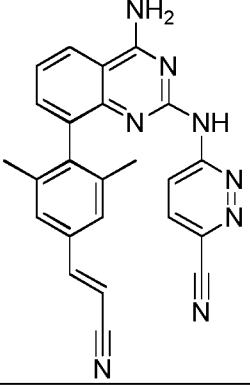


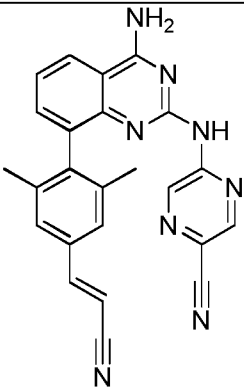
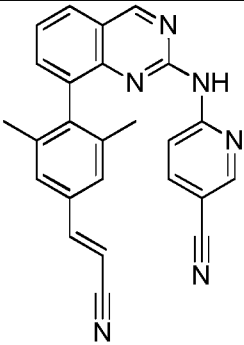
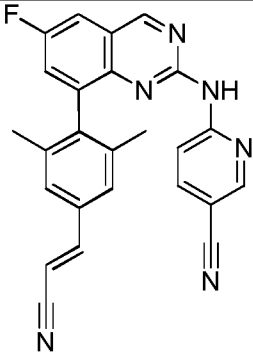
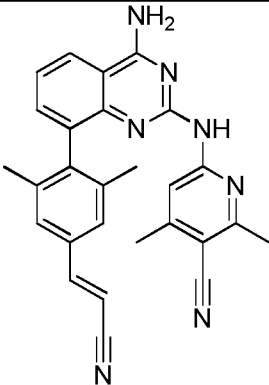
acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Q este

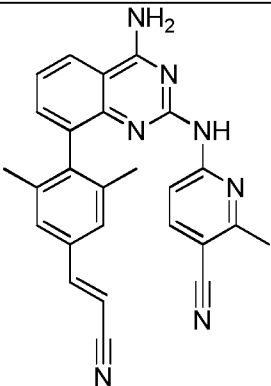
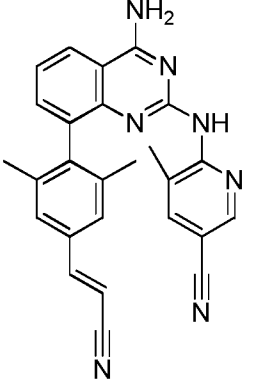
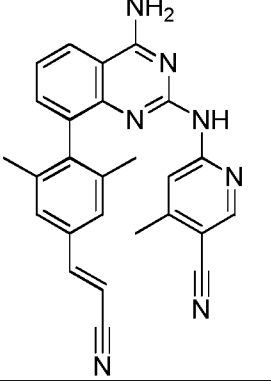
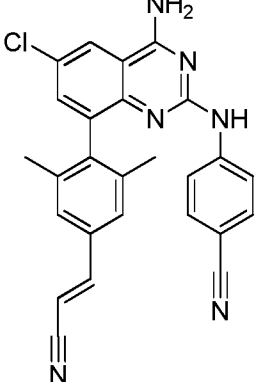
35. Compus selectat din grupul constând din:

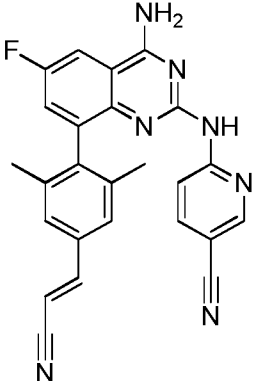
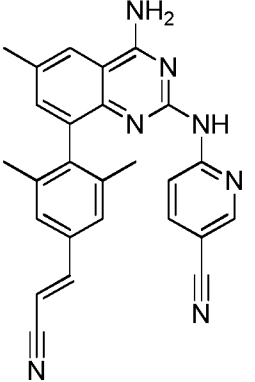
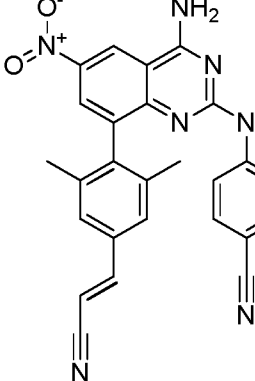
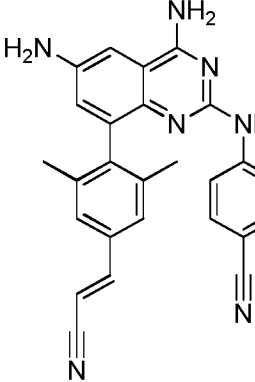
Structura	Compusul ID
	1;
	2;
	3;

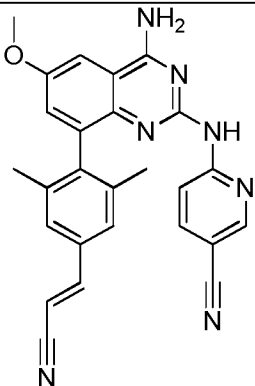
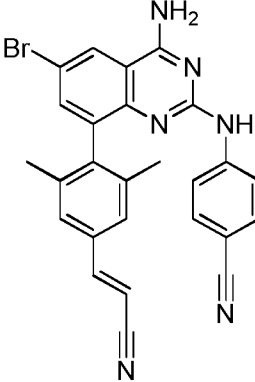
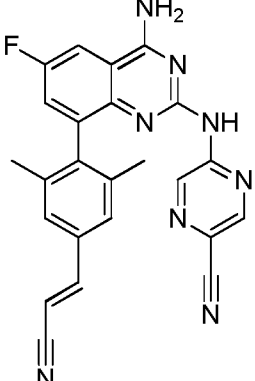
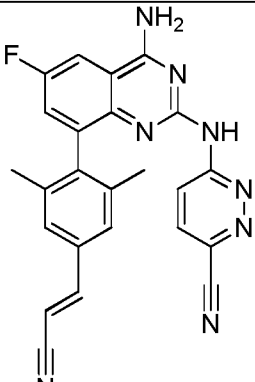
	4;
	5;
	6;
	7;

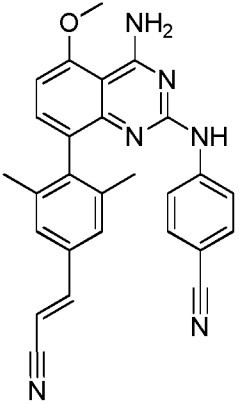
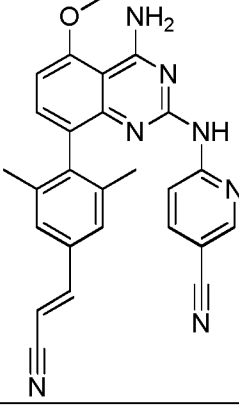
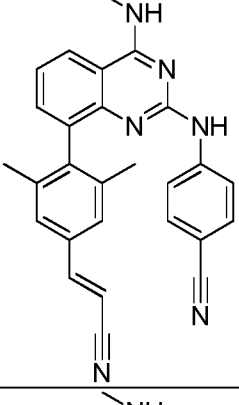
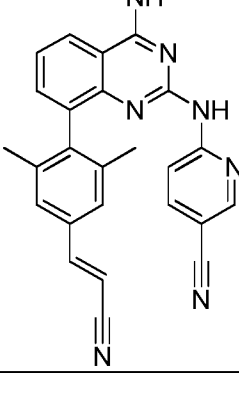
	8;
	9;
	10;
	11;

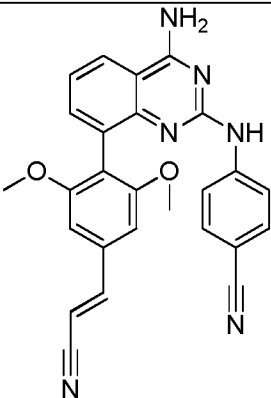
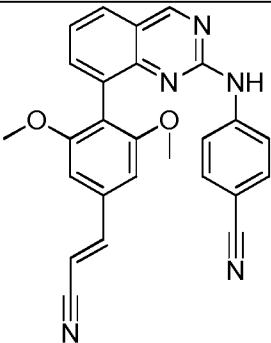
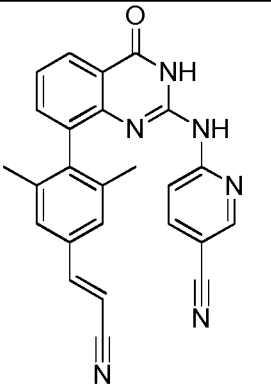
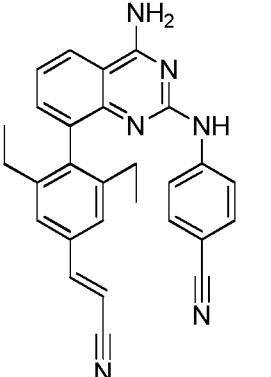
	12;
	13;
	14;
	15;

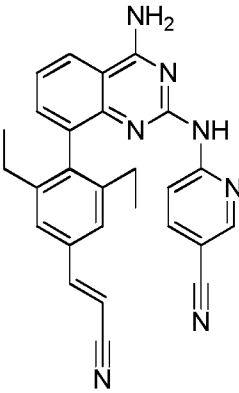
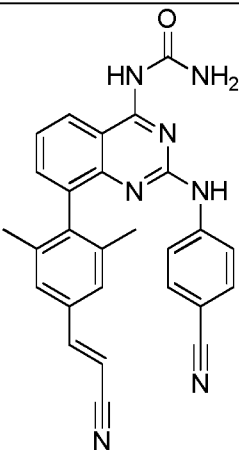
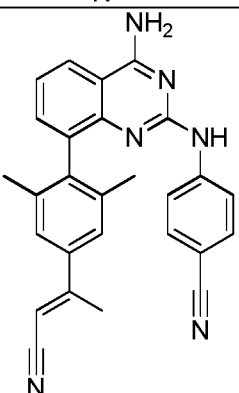
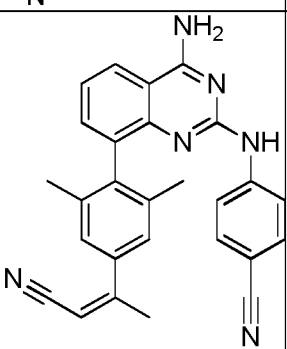
	16;
	17;
	18;
	19;

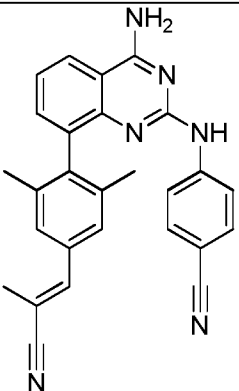
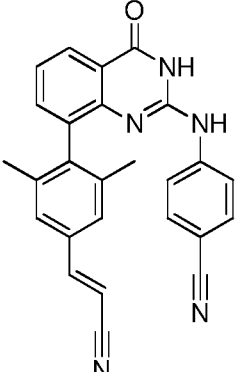
	20;
	21;
	22;
	23;

	24;
	25;
	26;
	27;

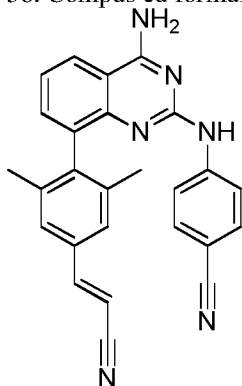
	28;
	29;
	30;
	31;

	32;
	33;
	34;
	35;

	36;
	37;
	38;
	39;

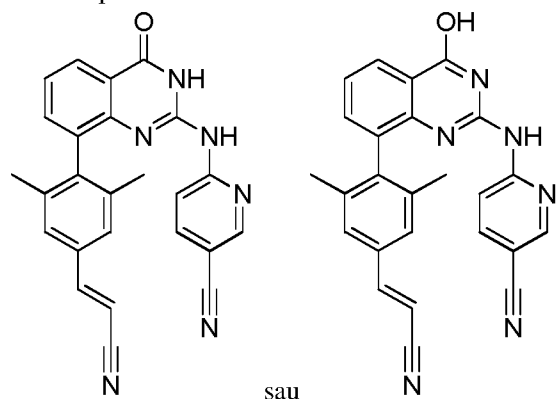
	40; și
	41.

36. Compus cu formula:



sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

37. Compus cu formula:

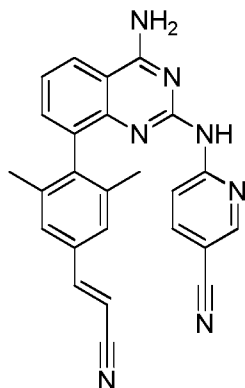


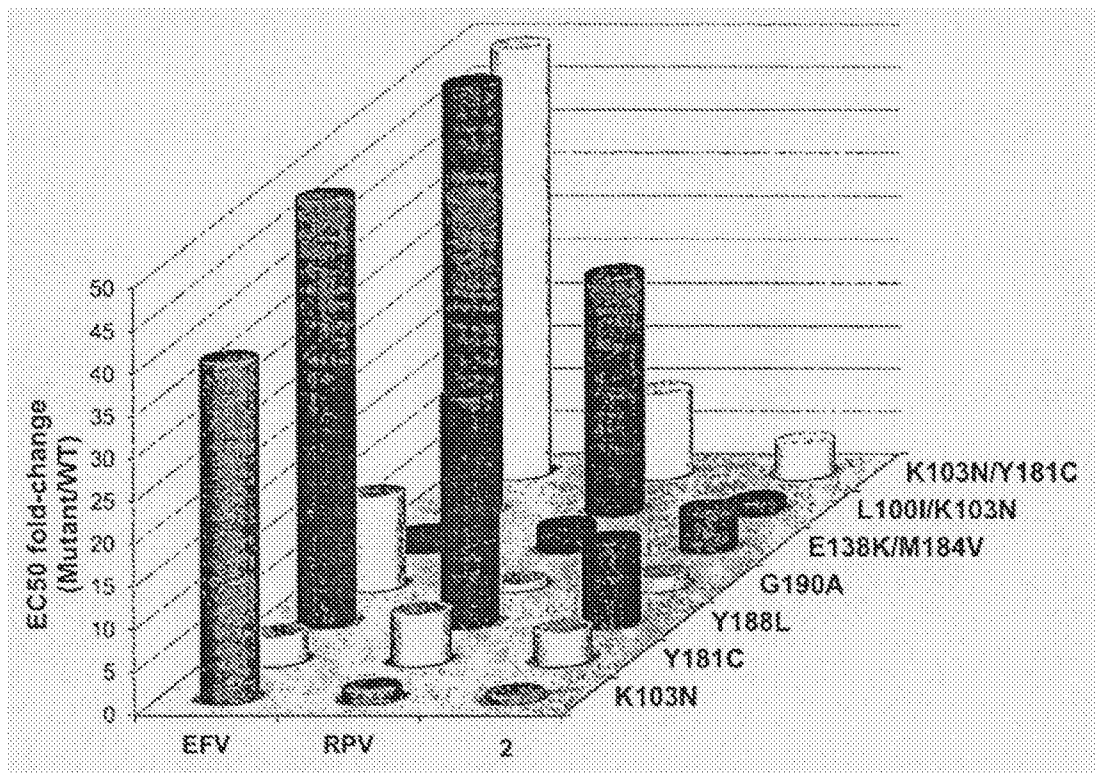
sau

sau un tautomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

38.

Compus cu formula:





RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2017 0070 (32) Data de prioritate recunoscută: 2014.12.24

(22) Data depozit: 2015.12.23 Raport de documentare internațională: ☒ da

(71) Solicitanți: **GILEAD SCIENCES, INC., US; INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY OF THE AS CR, V.V.I., CZ**

(54) Titlul: **Derivați de chinazolină utilizați în tratamentul HIV**

II. Clasificarea obiectului invenției:

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

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl:** **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

derivați, chinazolină, HIV

"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

derivatives, quinazoline, HIV

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: **C07D 401/12** (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

производные, хиназолин, ВИЧ

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A,D	Smith M., March J. March's Advanced Organic Chemistry(5 th ed.), Wiley-Interscience, 2001, pp. 1218-1223	1-48
A,D	Katritzky A. and Elguero J, et al., The Tautomerism of	1-48

	Heterocycles, Academic Press, 1976	
A,D	S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19, 1977	1-48
A,D	Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, p. 732, Tabelul 38-5	1-48
A,D	Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, Capitolul 4, 1992	1-48
A,D,C	Foster A.B., Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism, Trends Pharmacol. Sci., 5(12), 1984, p. 524-527	1-48
A	WO 01/21598 A1 2001.03.29	1-48

* categoriile speciale ale documentelor citate:	
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării, 2018.12.12	
Examinator, ANDREEVA Svetlana	