



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2003 129 513** <sup>(13)</sup> **A**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 405/12, 407/12, A 61 K 31/44, A 61 P 31/18**

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003129513/04, 04.03.2002

(30) Приоритет: 05.03.2001 SE 0100733-5

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2005 Бюл. № 8

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 06.10.2003

(86) Заявка РСТ:  
EP 02/02328 (04.03.2002)

(87) Публикация РСТ:  
WO 02/07051 (12.09.2002)

Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой

(71) Заявитель(и):  
МЕДИВИР АБ (SE)

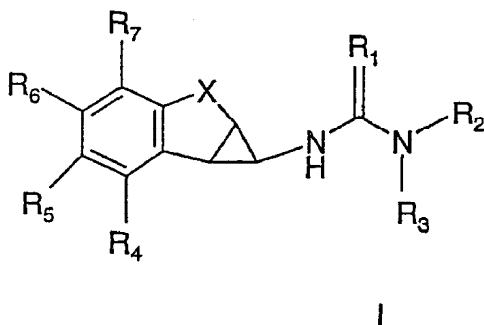
(72) Автор(ы):  
ЛИНДСТРЕМ Стефан (SE),  
САЛЬБЕРГ Кристер (SE),  
ВАЛЬБЕРГ Ханс (SE),  
КАЛЯНОВ Геннадий (SE),  
ОДЕН Лурдес (SE),  
НАЭСЛУНД Лотта (SE)

(74) Патентный поверенный:  
Егорова Галина Борисовна

(54) **НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



где R<sub>1</sub> представляет O, S;

R<sub>2</sub> представляет необязательно замещенный, азотсодержащий гетероцикл, в котором азот расположен в положении 2 относительно связи с (тио)мочевинной;

R<sub>3</sub> представляет H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил,

R<sub>4</sub>-R<sub>7</sub> независимо выбраны из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинила, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоила, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алканоила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогенC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, гидроксид-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, амино-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, циано-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, амино, карбокси, карбамоила, циано, галогена, гидроксид, кето;

X представляет -(CHR<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-D-(CHR<sub>8</sub>)<sub>m</sub>;

D представляет -NR<sub>9</sub>-, -O-, -S-, -S(=O)- или -S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sub>8</sub> представляет независимо H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, галогензамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил;

R<sub>9</sub> представляет H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил;

n и m представляют независимо 0, 1 или 2;

и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

2. Соединение по п.1, в котором R<sub>1</sub> представляет O.

3. Соединение по п.1, в котором R<sub>2</sub> представляет необязательно замещенный: пиридил, изоксазол, бензотиазол, пиримидинил, пиразинил или тиазол.

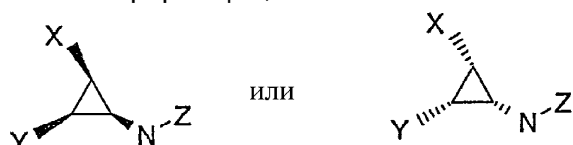
4. Соединение по п.3, в котором R<sub>2</sub> представляет 5-замещенный пирид-2-ил.

5. Соединение по п.4, в котором заместитель в положении 5 представляет галоген, циано, феноксид или этинил.

6. Соединение по п.5, в котором заместитель в положении 5 представляет циано или хлор.

7. Соединение по п.1, в котором R<sub>3</sub> представляет H.

8. Соединение по п.1, в котором циклопропильный фрагмент имеет энантиомерный избыток конформации, показанной в частичных формулах:



где X является таким, как определено, Y представляет мостик к (замещенному) фенильному кольцу, изображенному в формуле I, и Z представляет связь с (тиомочевинной)-R<sub>2</sub>, изображенной в формуле I.

9. Соединение по п.1, в котором соединение формулы I содержит энантиомерный избыток изомера, демонстрирующего отрицательную оптическую активность.

10. Соединение по п.1, в котором D представляет -O-.

11. Соединение по п.1, в котором n равно 0 и m равно 1.

12. Соединение по п.11, в котором D представляет -O-.

13. Соединение по п.1, в котором R<sub>4</sub> представляет водород, галоген или гидроксид.

14. Соединение по п.13, в котором R<sub>4</sub> представляет фтор.

15. Соединение по п.1, в котором R<sub>5</sub> представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилкарбонил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилокси.

16. Соединение по п.15, в котором R<sub>5</sub> представляет водород или фтор.

17. Соединение по п.1, в котором R<sub>6</sub> представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилкарбонил, циано или этинил.

18. Соединение по п.17, в котором R<sub>6</sub> представляет водород, метокси или фтор.

19. Соединение по п.1, в котором R<sub>7</sub> представляет водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилокси или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилкарбонил.

20. Соединение по п.19, в котором R<sub>7</sub> представляет фтор.

21. Соединение по п.1, в котором R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляют H и R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют галоген.

22. Соединение по п.21, в котором R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют фтор.

23. Соединение по п.22, в котором D представляет -O-, n равно 0, m равно 1, R<sub>1</sub> представляет O, R<sub>2</sub> представляет замещенный пирид-2-ил и R<sub>3</sub> представляет H.

24. Соединение по п.22, в котором D представляет -O-, n равно 0, m равно 1, R<sub>1</sub> представляет S, R<sub>2</sub> представляет замещенный пирид-2-ил и R<sub>3</sub> представляет H.

25. Соединение по п.24, в котором R<sub>2</sub> представляет 5-хлорпиридил или 5-цианопиридил.

26. Соединение по п.24, в котором R<sub>2</sub> представляет 5-хлорпиридил или 5-цианопиридил.

27. Соединение по п.1, выбранное из

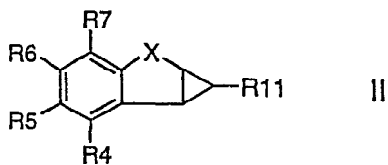
цис-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-1-ил)мочевины

,  
цис-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(1,1a,3,7b-тетрагидро-2-оксациклопропа[a]нафталин-1-ил)мочевины,

цис-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(7-гидрокси-6-пропионил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-1-ил)мочевины,

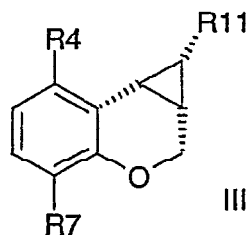
цис-1-(6-ацетил-7-гидрокси-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(7-фтор-4-пропионил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(7-фтор-4-метокси-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(7-фтор-4-хлор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-хлор-пиридин-2-ил)-3-(4-хлор-7-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-бром-пиридин-2-ил)-3-(4-хлор-7-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(5-циано-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(5-этинил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-ацетил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-метокси-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(N-ацетил-1,1а,3,7b-тетрагидро-2-оксациклопропа[а]хинолин-1-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-3-метил-пиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-этинил-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-бром-пиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-феноксипиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)тиомочевины,  
1-(6-хлор-5-циано-пиридин-2-ил)-3-(5,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(5,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-1-(4-бром-7-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(4-бром-7-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(6-хлор-5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(4-бром-6-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(4-бром-6-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-3-(6-хлор-5-циано-пиридин-2-ил)мочевины,  
цис-1-(5-циано-пиридин-2-ил)-3-(6-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-N-[1а,6b-дигидро-1H-бензо[b]циклопропа[d]тиен-1-ил]-N'-(5-циано-2-пиридинил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR) или (1R,1aS,7bS)-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с][1]бензотиопиран-1-ил]-N'-(5-циано-2-пиридинил)мочевины,  
цис-N-(5-бром-2-пиридинил)-N'-(7-хлор-4-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-N-(7-хлор-4-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-N'-(5-хлор-2-пиридинил)мочевины,

- инил)мочевины,  
цис-N-(7-хлор-4-фтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)-N'-(5-циано-2-пиридинил)мочевины,  
цис-N-(5-фенокси-2-пиридинил)-N'-(4,7-дихлор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-N-(5-бром-2-пиридинил)-N'-(4,7-дихлор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-N-(5-хлор-2-пиридинил)-N'-(4,7-дихлор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
цис-N-(5-циано-2-пиридинил)-N'-(4,7-дихлор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(5-фтор-2-пиридинил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(5-иод-2-пиридинил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(3-изоксазоллил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(6-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(4-пиримидинил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(2-пиразинил)мочевины,  
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил]-N'-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)мочевины  
и его фармацевтически приемлемые соли.
28. Соединение по п.27, выбранное из  
(-)-цис-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
(-)-цис-1-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины; или  
(-)-цис-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)тиомочевины;  
и его фармацевтически приемлемые соли.
29. Соединение по п.1, выбранное из  
(-)-цис-1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)мочевины,  
(-)-цис-1-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(4,7-дифтор-1,1а,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-1-ил)тиомочевины;  
и его фармацевтически приемлемые соли.
30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено в любом из пунктов 1-29, и его фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
31. Соединение, как определено в пунктах 1-29, для применения в терапии.
32. Применение соединения, как определено в любом из пунктов 1-29, при изготовлении лекарственного средства для лечения пациента, инфицированного или подверженного ВИЧ-1.
33. Применение по п.32, в котором ВИЧ-1 представляет собой мутант, устойчивый к лекарственным средствам.
34. Применение по п.33, в котором мутант, устойчивый к лекарственным средствам, включает K103N мутацию.
35. Соединение формулы II:



где X и R<sub>4</sub>–R<sub>7</sub> являются такими, как определено в п.1,  
R<sub>11</sub> представляет –C(O)OR<sub>12</sub>, где R<sub>12</sub> представляет H или карбоксизащитную группу,  
такую как низший алкиловый сложный эфир; -NCO; -NCS или амин, такой как NH<sub>2</sub>.

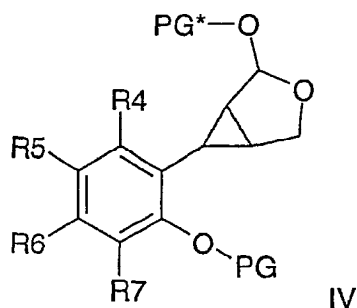
36. Соединение по п.35, имеющее формулу III:



где R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют независимо галоген и R<sub>11</sub> представляет –COOH, его низший алкиловый сложный эфир, изоцианат, изотиоцианат или амина.

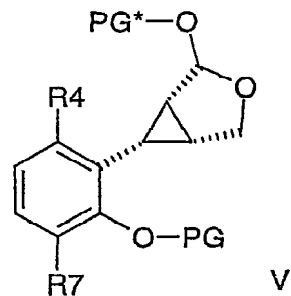
37. Соединение по п.36, в котором R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют фтор.

38. Соединение формулы IV:



где R<sub>4</sub>–R<sub>7</sub> являются такими, как определено в п.1, PG представляет гидроксизащитную группу и PG\* представляет гидроксизащитную группу или вместе с соседним атомом O обозначает кетогруппу.

39. Соединение по п.38, имеющее формулу V:



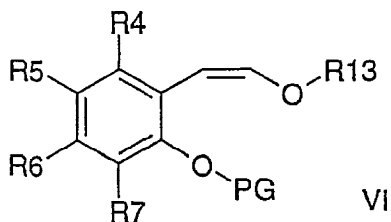
где R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют независимо галоген, PG представляет низший алкил, PG\* представляет низший алкил или вместе с соседним атомом O обозначает кетогруппу.

40. Соединение по п.39, в котором R<sub>4</sub> и R<sub>7</sub> представляют фтор.

41. Соединение по п.39, в котором защитная группа представляет изопропил, этил или, предпочтительно, метил.

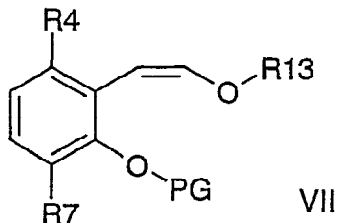
42. Соединение по п.39, в котором PG\* вместе с соседним атомом O обозначает кетогруппу.

43. Соединение формулы VI:



где  $R_4$ – $R_7$  являются такими, как определено в п.1, PG представляет гидроксизащитную группу и  $R_{13}$  представляет H, его сложный эфир или гидроксизащитную группу.

44. Соединение по п.43, имеющее формулу VII:



где  $R_4$  и  $R_7$  представляют независимо галоген, PG представляет низший алкил и  $R_{13}$  представляет H или  $-C(=O)CH=N=N$ .

45. Соединение по п.44, в котором  $R_4$  и  $R_7$  представляют фтор.

46. Соединение по п.44, в котором PG представляет изопропил, этил или, предпочтительно, метил.