

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 033907

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.09

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201491486

(22) Дата подачи заявки
2013.02.07

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНО-ПИРИМИДИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 12154474.6

(56) WO-A1-2009067081
EP-A1-1110951
EP-A1-1552842

(32) 2012.02.08

(33) EP

(43) 2014.11.28

(86) PCT/EP2013/052372

(87) WO 2013/117615 2013.08.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЕНД
ЮСИ (IE)

(72) Изобретатель:
Мак Гоуен Дэвид Крейг, Рабуассон
Пьер Жан-Мари Бернар, Йонкерс Тим
Хьюго Мария (BE), Дауби Хамличчи
Мурад (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производным пиперидино-пиримидина формулы (I), фармацевтическим композициям и их применению для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR)



B1

033907

033907

B1

Изобретение относится к производным пиперидино-пиримидина, фармацевтическим композициям и их применению.

Изобретение относится к применению производных пиперидино-пиримидина для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR). Толл-подобные рецепторы представляют собой первичные трансмембранные белки, характеризующиеся внеклеточным лейцин-богатым доменом и цитоплазматическим расширением, которое содержит консервативную область. Врожденная иммунная система может распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны посредством данных TLR, экспрессируемых на клеточной поверхности определенных типов иммунных клеток. При распознавании чужеродных патогенов активируется образование цитокинов и повышение уровня регуляции костимулирующих молекул на фагоцитах. Это приводит к модуляции поведения T-клеток.

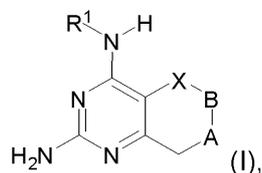
Установлено, что большинство видов млекопитающих имеют от десяти до пятнадцати типов толл-подобных рецепторов. В общей сложности у человека и мышей выявили тринадцать TLR (под названием TLR1-TLR13), а у других видов млекопитающих обнаружили эквивалентные формы многих из них. Тем не менее, эквиваленты определенных TLR, обнаруженных у человека, не присутствуют у всех млекопитающих. Например, ген, кодирующий белок, аналогичный TLR10 у людей, присутствует у мышей, но, оказывается, в определенный момент в прошлом был поврежден ретровирусом. С другой стороны, у мышей экспрессируются TLR 11, 12 и 13, ни один из которых не представлен у человека. У других млекопитающих могут экспрессироваться TLR, которые не обнаружены у человека. Другие виды, не являющиеся млекопитающими, могут иметь TLR, отличные от таковых у млекопитающих, доказательством этому служит TLR14, который обнаружен у рыбы фугу. Это может осложнить способ применения экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

Для детального обзора толл-подобных рецепторов см. следующие журнальные статьи. Hoffmann, J.A., Nature, 426, p. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. и Kaisho, T. Annual Rev. Immunology, 21, p. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p. 512-520, 2004.

Ранее были описаны соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, такие как производные пурина в WO 2006/117670, производные аденина в WO 98/01448 и WO 99/28321 и пиримидины в WO 2009/067081.

Тем не менее, существует острая потребность в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью, более высокой эффективностью, более высокой метаболической стабильностью, а также улучшенным профилем безопасности (например, пониженный риск CVS) по сравнению с соединениями из известного уровня техники.

В соответствии с настоящим изобретением обеспечивается соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, состоящей из CH₂ и NCOR² в любой стереохимической конфигурации,

B выбран из группы, состоящей из CH₂ и NCOR⁴ в любой стереохимической конфигурации,

при условии, что если A представляет собой NCOR², тогда B не представляет собой NCOR⁴,

X представляет собой CH₂,

R¹ выбран из C₄₋₈алкила, обязательно замещенного гидроксиллом,

R² выбран из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, гетероарилC₁₋₆алкила, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, нитрила, гидроксила, C₁₋₆алкокси или гетероцикла,

R⁴ выбран из C₁₋₇алкила, C₁₋₆алкокси-(C₁₋₄)алкила, арила или C₃₋₇циклоалкила, каждый из которых обязательно замещен нитрилом, и где

термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов;

термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, выбранную из тиазолила, тиadiaзолила, имидазолила, изоксазолила, фурила, оксазолила, пирролила, пиридонила, пиридила, пиридазинила или пиразинила;

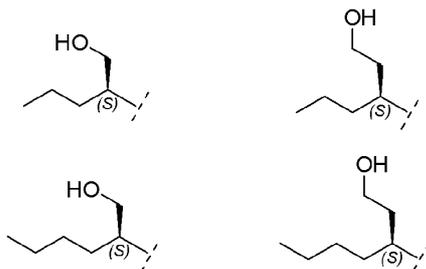
термин "гетероцикл" означает тетрагидрофуран, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, и пирролидин.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой бутил и где A, B и X определены выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой C₄₋₈алкил, замещенный гидроксиллом, и где A, B и X определены выше.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой

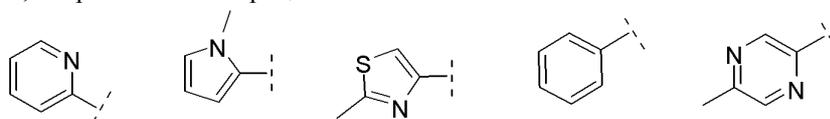
один из следующих:



В ещё одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой CH_2 и где A и B определены выше.

В ещё одном другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой CH_2 и где A представляет собой CH_2 , а B определен выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой один из следующих фрагментов, который может быть дополнительно замещен C_{1-3} алкилом, гидроксилем, алкокси, нитрилом или гетероциклом:



Ещё одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и/или толл-подобного рецептора 8 (TLR8), содержащая соединение формулы (I), определенной выше, или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Причем фармацевтически приемлемый наполнитель может представлять собой разбавитель или носитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), которая определена выше, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

Настоящее изобретение также относится к применению указанной выше фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), которая определена выше, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

Настоящее изобретение также относится к применению указанной выше фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводороду с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "циклоалкил" относится к карбоциклическому кольцу, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов.

Термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, выбранную из тиазолила, тиадиазолила, имидазолила, изоксазолила, фурилла, оксазолила, пирролила, пиридонила, пиридила, пиридазинила или пиазанила.

Термин "гетероцикл" означает тетрагидрофуран, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин.

Термин "гетероарилалкил" подразумевает ароматическую кольцевую структуру, определенную для термина "гетероарил", необязательно замещенную алкильной группой.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи углерода и водорода), отдельно связанной с кислородом, как, например, метоксигруппа или этоксигруппа.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их кислотнo-аддитивные и основные соли. Подходящие кислотнo-аддитивные соли образуются от кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли образуются от оснований, которые образуют нетоксичные соли.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых пробок, порошков или пленок посред-

ством способов, таких как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, распылительная сушка или сушка выпариванием. Они могут вводиться отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. В основном, они будут вводиться в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" применяется в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) по настоящему изобретению. Выбор наполнителя в большей степени зависит от факторов, таких как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяется в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции целесообразно находятся в единичной лекарственной форме, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме может использоваться любая из общепринятых фармацевтических сред, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердых носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазочные средства, связующие, средства для улучшения распадаемости таблеток и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы единицы дозирования, в случае которых очевидно используются твердые фармацевтические носители. Также включены препараты твердой формы, которые незадолго до применения могут быть превращены в жидкие формы. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает вещество, способствующее проникновению, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными для получения необходимых композиций. Данные композиции могут вводиться различными путями, например, такими как через трансдермальный пластырь, точно, в виде мази. Соединения по настоящему изобретению также могут вводиться посредством ингаляции или инсуффляции при помощи способов и составов, используемых в данной области для введения таким путем. Таким образом, в основном соединения по настоящему изобретению могут вводиться в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

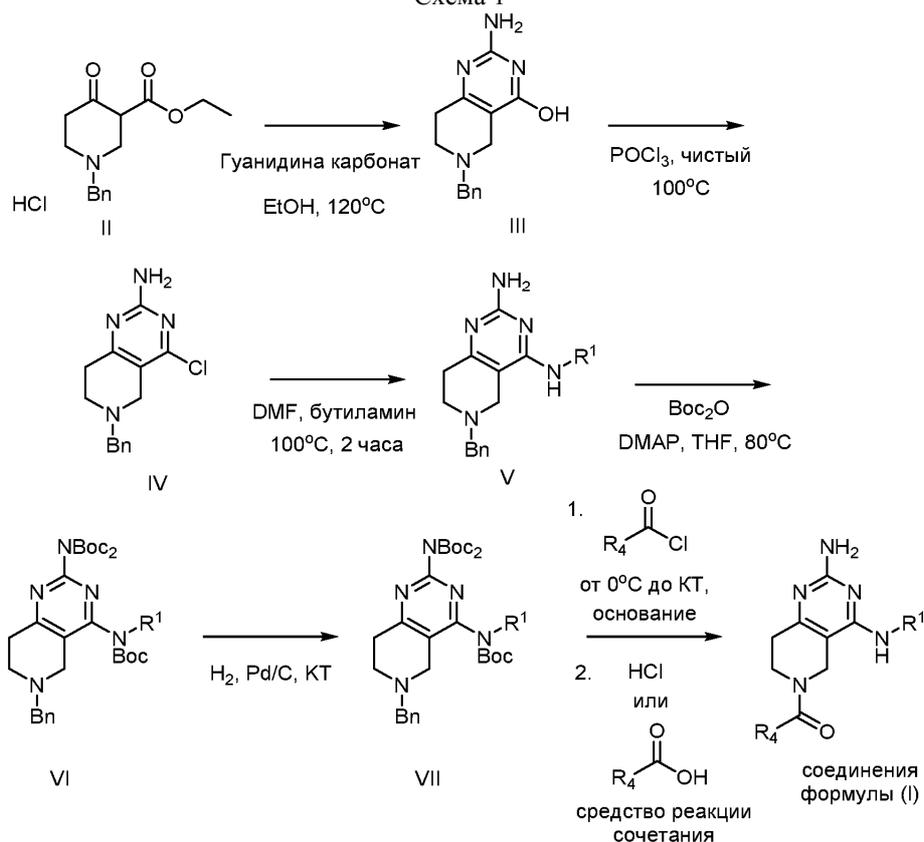
Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты для порошкообразного продукта, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п. и их отдельное кратное количество.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В основном предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 до 50 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг веса тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы при подходящих интервалах в течение дня. Указанные части дозы могут составляться в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, которое лечится, тяжести состояния, которое лечится, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другой лекарственной терапии, которую может проходить человек, что является хорошо известным специалистам в данной области техники. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции человека, проходящего лечение, и/или в зависимости от оценки врача, предписывающего соединения по настоящему изобретению. Таким образом, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены ограничивать в той или иной мере объем или применение настоящего изобретения.

Общие способы синтеза

Схема 1

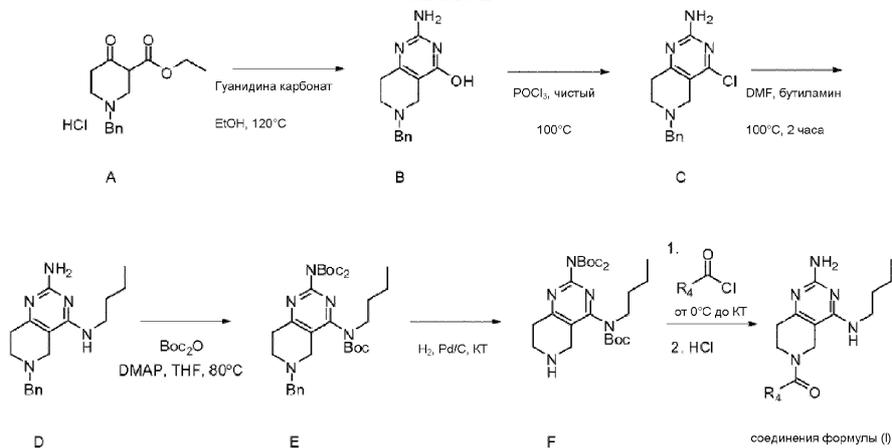


Соединения формулы (I), где В представляет собой NCOR⁴, получали согласно схеме 1. При получении III обнаружили, что гуанидина карбонат можно использовать с основанием или без основания (например, натрия этюксид) в спиртовом растворителе, таком как этанол. Хлорирование гидроксипиридинового кольца для получения хлорпирида IV можно осуществлять при помощи хлорирующего средства, такого как POCl₃, либо в качестве растворителя вместе с другими растворителями (например, дихлорметаном), либо в комбинации с основанием, например N,N-диметиланилином. Вытеснение хлора с получением промежуточного соединения V можно осуществлять при высокой температуре в полярном растворителе (например, ацетонитриле или DMF) с избытком амина (NH₂-R¹) с основанием или без основания (например, DIPEA). Вос-защиту V для получения промежуточного соединения VI можно выполнить с использованием катализатора N,N-диметиламинопиридина (DMAP) в неполярном растворителе, таком как дихлорметан или THF. Удаление N-бензил (Bn) группы можно осуществить посредством каталитической гидрогенизации. Образование амидных продуктов формулы I можно достичь путем приведения в реакцию VII либо с хлорангидридом в комбинации с избытком основания (например, триэтиламина); либо с карбоновой кислотой в комбинации со средством реакции сочетания (например, HBTU) и основанием (например, триэтиламинном).

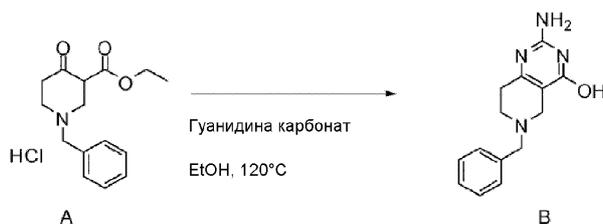
Примеры

Получение соединений формулы I.

Схема 2



Получение В.

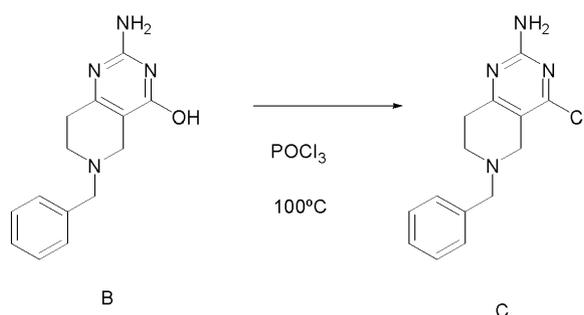


Суспензию А (19,5 г, 68,7 моль) и гуанидина карбоната (19,5 г, 41,23 моль) в этаноле (170 мл) нагревали в течение 16 ч при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, восстанавливали в ацетонитриле, где неочищенный продукт осаждали, и отделяли с помощью фильтрации. Твердое вещество использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ чнм 2,35-2,46 (м, 2H), 2,57-2,65 (м, 2H), 3,04 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 6,28 (уш.с, 2H), 7,27 (дт, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 7,31-7,36 (м, 4H), 10,74 (уш.с, 1H).

МС масса/заряд: 257 [M+H⁺].

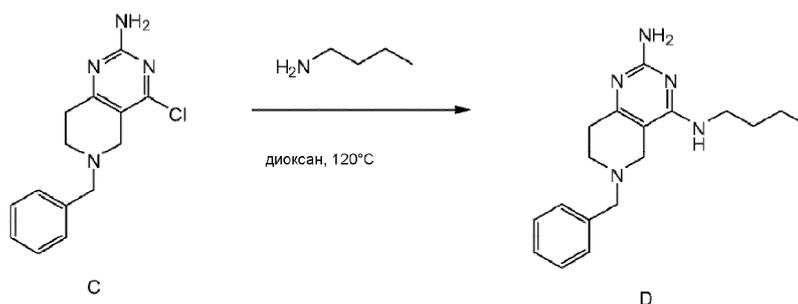
Получение С.



Раствор В (8,2 г, 32 моль) в фосфорилхлориде (POCl₃) (90 мл) нагревали в течение 16 ч при 100°C. После охлаждения удаляли растворитель при пониженном давлении и растворяли остаток в этилацетате (150 мл), а затем промывали насыщенным водным NaHCO₃ (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

МС масса/заряд: 275 [M+H⁺].

Получение D.

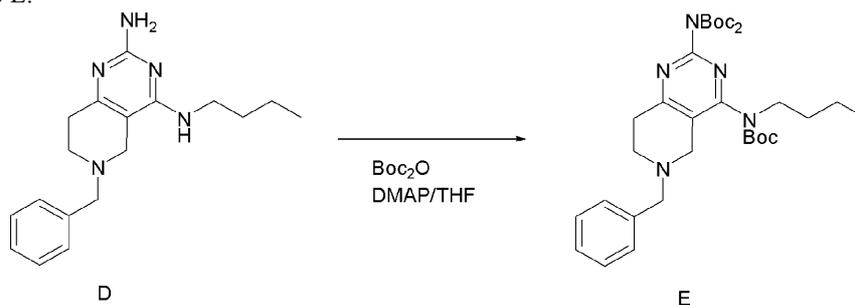


Раствор С (2,78 г, 10,12 моль) в диоксане (25 мл) и н-бутиламине (1,5 мл, 15,2 моль) нагревали в течение 16 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/5% метанола в градиенте дихлорметана.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ чнм 0,90-1,01 (м, 3H), 1,28-1,46 (м, 2H), 1,49-1,64 (м, 2H), 2,70-2,81 (м, 4H), 3,21 (с, 2H), 3,44 (тд, J=7,1, 5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,47 (уш.с, 1H), 5,21-5,46 (м, 2H), 7,30-7,40 (м, 5H).

МС масса/заряд: 312 [M+H⁺].

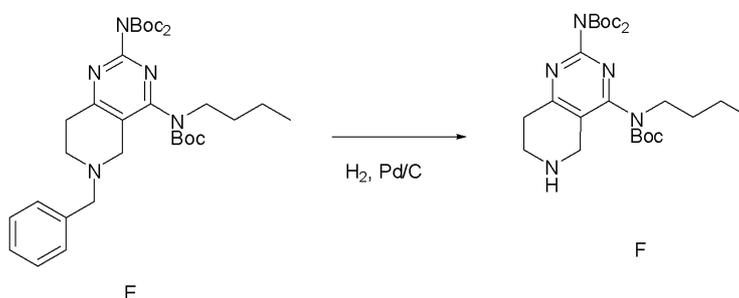
Получение E.



Раствор D (3 г, 9,63 моль), ди-tert-бутилдикарбоната (12,6 г, 57,8 моль) и 4-N,N-диметиламинопиридина (0,118 г, 0,1 моль) в THF (60 мл) нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептана/этилацетата.

МС масса/заряд: 612 [M+H⁺].

Получение F.

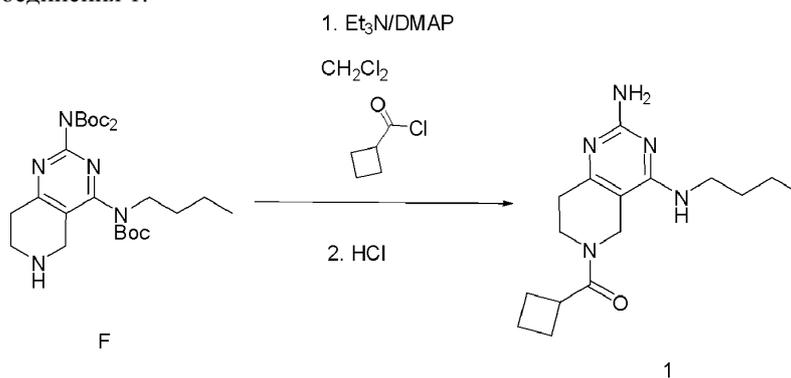


К раствору E (0,711 г, 1,16 моль) этанола (6 мл) добавляли 0,2 вес./вес. эквивалента Pd/C (10%, влажный) (71 мг). Флакон запаивали; воздух удаляли при помощи вакуума. Флакон оснащали баллоном, наполненным газообразным водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через уплотненный целит, а растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/5% метанола в градиенте дихлорметана.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ чнм 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,19-1,36 (м, 2H), 1,41-1,50 (м, 27H), 1,51-1,58 (м, 2H), 1,64 (с, 2H), 2,91-3,02 (м, 2H), 3,26 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,71-3,82 (м, 2H), 3,86 (с, 1H).

МС масса/заряд: 523 [M+H⁺].

Получение соединения 1.



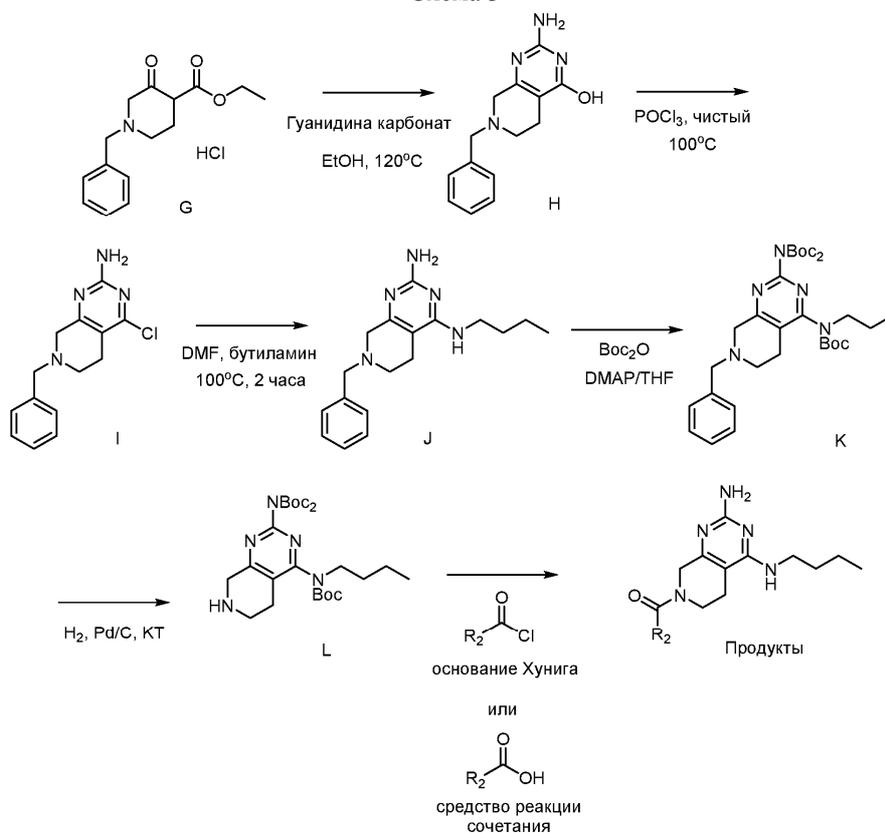
К смеси F (100 мг, 0,191 моль), DMAP (2 мг, 0,019 моль) и Et₃N (0,081 мл, 0,576 моль) в дихлорметане (2 мл) добавляли циклобутанкарбонилхлорид (25 мг, 0,21 моль) при 0°C. Смеси позволяли достичь комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 ч. Добавляли HCl (1н., 1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 30 мин, а затем добавляли NaHCO₃ (нас. вод., 10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептана/этилацетата. Лучшие фракции сводили воедино, а растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 1.

МС масса/заряд: 304 [M+H⁺].

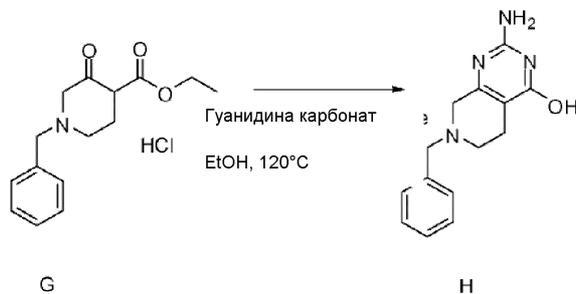
Примеры

Соединения формулы (I), где А представляет собой NCOR², получали согласно схеме 3.

Схема 3



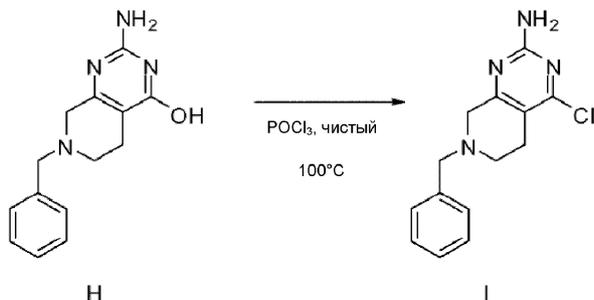
Получение H.



Суспензию G (0,5 г, 1,76 моль) и гуанидина карбоната (190 мг, 1,06 моль) в этаноле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт осаждали в ацетонитриле и отделяли с помощью фильтрации. Твердое вещество использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

МС масса/заряд: 257 [M+H⁺].

Получение I.

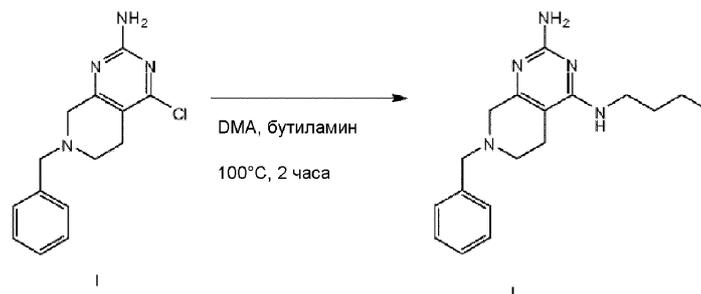


Раствор H (6 г, 23,4 моль) в фосфорилхлориде (POCl₃) (65 мл) нагревали в течение 3 ч при 100°C. После охлаждения растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в этилацетате (150 мл), промывали насыщенным водным NaHCO₃ (3×100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью ко-

лоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметана/5% метанола.

МС масса/заряд: 275 [M+H⁺].

Получение J.

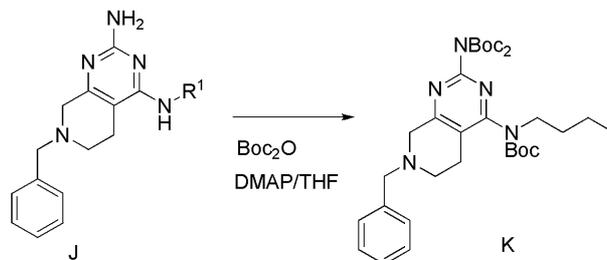


Раствор I (2,78 г, 10,12 моль) в DMA (25 мл) и п-бутиламине (1,5 мл, 15,2 моль) нагревали в течение 16 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/3% метанола в градиенте дихлорметана.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ чнм 0,76-0,87 (м, 3H), 1,16-1,35 (м, 2H), 1,38-1,71 (м, 2H), 2,00 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 2,64 (тд, J=7,4, 2,4 Гц, 2H), 3,46 (дд, J=11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=5,1, 2,2 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,84 (тд, J=6,3, 1,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,48 (уш.с, 2H), 4,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,72-6,80 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,25 (с, 1H).

МС масса/заряд: 312 [M+H⁺].

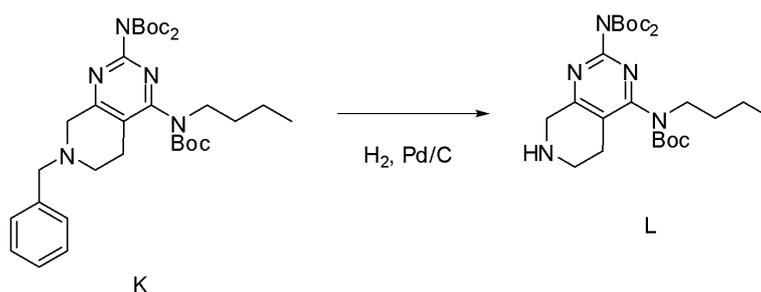
Получение K.



Раствор J (3 г, 9,63 моль), ди-трет-бутилдикarbonата (12,6 г, 57,8 моль) и 4-N,N-диметиламинопиридина (0,118 г, 0,1 моль) в THF (50 мл) нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептана/этилацетата.

МС масса/заряд: 612 [M+H⁺].

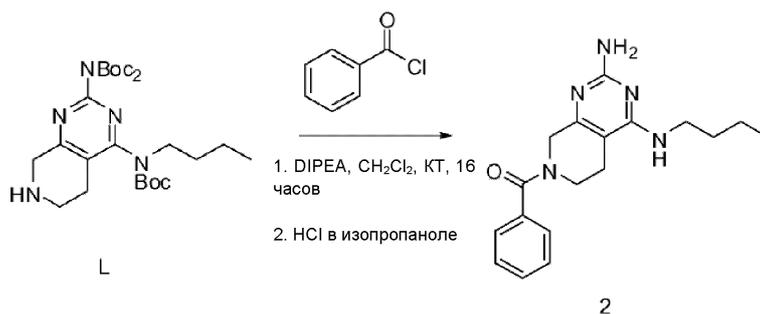
Получение L.



К раствору K (0,711 г, 1,16 моль) этанола (6 мл) добавляли 0,2 вес./вес. эквивалент Pd/C (10%, влажный) (0,071 г) и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через уплотненный целит, а растворитель фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептана/этилацетата.

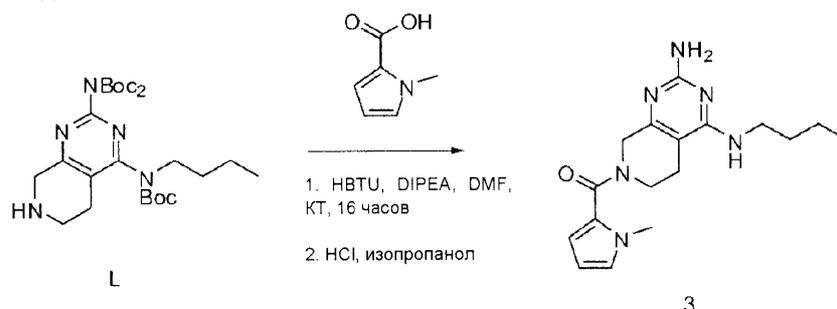
МС масса/заряд: 523 [M+H⁺].

Получение соединения 2.



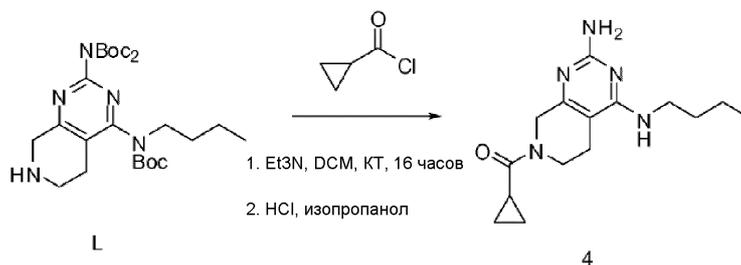
К раствору L (100 мг, 0,191 моль) добавляли Et₃N (58 мг, 0,58 моль), бензоилхлорид (30 мг, 0,211 моль) в дихлорметане (3 мл) и DMAP (2 мг, 0,019 моль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К нему добавляли NaHCO₃ (нас. вод., 10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/5% метанола в градиенте дихлорметана. С очищенного, *tert*-бутил-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропаноле.

Получение соединения 3.



К раствору L (90 мг, 0,173 моль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (33 мг, 0,26 моль), HBTU (72 мг, 0,19 моль) и 1-метил-2-пирролкарбовую кислоту (23 мг, 0,18 моль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К нему добавляли NaHCO₃ (нас. вод., 10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), твердые вещества удаляли путем фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана/3% метанола в градиенте дихлорметана. С очищенного, *tert*-бутил-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропаноле.

Получение соединения 4.



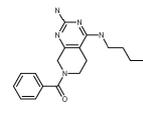
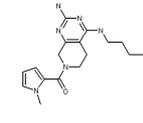
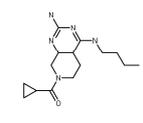
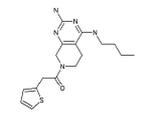
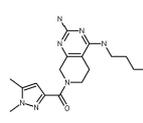
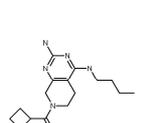
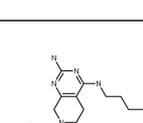
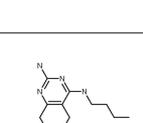
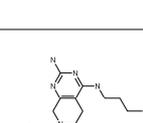
К перемешиваемому раствору L (110 мг, 0,2 моль) в дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (60 мг, 0,6 моль), DMAP (6 мг, 0,05 моль) и циклопропанкарбонилхлорид (24 мг, 0,23 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К нему добавляли NaHCO₃ (нас. вод., 50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), твердые вещества удаляли путем фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гептана/этилацетата. С очищенного, *tert*-бутил-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропаноле.

Таблица 1. Соединения формулы (I).

Продукты получали с помощью одного из способов, описанных выше.

В табл. IA представлены соединения, где A=NCOR², тогда как в табл. IB представлены соединения, где B=NCOR⁴, а табл. IC содержит оба соединения с позиционной изомерией.

Таблица IA

#	Структура	Масса, точное значение	LC-MS (M+H)	ЯМР
2		325,19	326	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,25-1,40 (м, 2H), 1,51 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,59 (с, 1H), 2,34 (уш.с., 2H), 3,37 (тд, J=7,0, 5,7 Гц, 2H), 3,95 (уш.с., 1H), 4,12-4,72 (м, 5H), 7,35 (д, J=2,7 Гц, 5H)
3		328,20	329	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ чнм 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,29 (дд, J=15,1, 7,4 Гц, 2H), 1,41-1,57 (м, 2H), 2,34 (с, 2H), 3,31 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,85 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,42 (с, 3H), 4,51-4,62 (м, 2H), 6,01 (дд, J=3,8, 2,6 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=3,8, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,2 Гц, 1H)
4		289,19	290	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,73-0,84 (м, 2H), 0,92-0,99 (м, 3H), 1,00 (уш.с., 1H), 1,40 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,59 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,78 (уш.с., 1H), 2,25-2,48 (м, 2H), 3,36-3,51 (м, 2H), 3,88 (м, J=5,1 Гц, 2H), 4,39-4,57 (м, 2H), 4,63 (уш.с., 1H)
9		345,16	346	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,24-1,42 (м, 2H), 1,49-1,63 (м, 2H), 2,31 (с, 2H), 3,26-3,41 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 5,39 (уш.с., 2H), 5,93-6,10 (м, 1H), 6,85-7,01 (м, 2H), 7,27-7,40 (м, 1H)
10		343,21	344	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ чнм 0,85 (т, J=7,3 Гц, 4H), 1,28 (д, J=7,8 Гц, 3H), 1,49 (т, J=7,3 Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,29-2,39 (м, 2H), 3,33 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 4H), 3,81-3,96 (м, 1H), 4,22-4,51 (м, 2H), 6,22 (с, 1H)
11		303,21	304	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,85-1,00 (м, 3H), 1,24-1,43 (м, 3H), 1,50-1,61 (м, 2H), 1,74-1,87 (м, 1H), 1,92-2,03 (м, 1H), 2,09-2,23 (м, 3H), 2,27-2,34 (м, 2H), 3,28-3,47 (м, 3H), 3,54-3,69 (м, 2H), 4,05-4,23 (м, 2H), 5,31-5,47 (м, 2H), 5,92-6,07 (м, 1H)
12		331,15	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,90 (т, J=1,0 Гц, 3H), 1,21-1,38 (м, 2H), 1,45-1,58 (м, 2H), 2,33-2,43 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 2H), 3,75-3,89 (м, 2H), 4,31-4,46 (м, 2H), 5,67-5,83 (м, 2H), 6,31-6,47 (м, 1H), 7,08-7,23 (м, 1H), 7,40-7,52 (м, 1H), 7,75-7,84 (м, 1H)
13		291,21	292	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,84 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,26 (д, J=7,4 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,25 (уш.с., 2H), 2,75-2,89 (м, 1H), 3,26 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 5,29 (уш.с., 2H), 5,82-6,04 (м, 1H)
14		332,14	333	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ чнм 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,28 (м, J=7,8 Гц, 2H), 1,50 (с, 2H), 2,31-2,49 (м, 2H), 3,29-3,40 (м, 2H), 3,91 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,39-4,63 (м, 2H), 8,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), способные к обмену протоны не показаны.

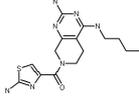
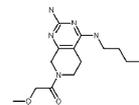
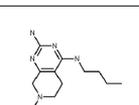
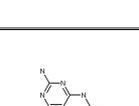
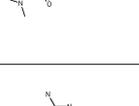
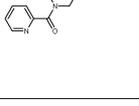
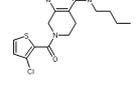
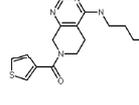
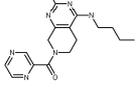
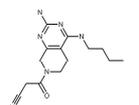
15		347,15	348	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,35 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,55 (с, 2H), 2,36 (с, 2H), 3,34 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 5,90-6,06 (м, 1H), 6,82 (уш.с., 2H), 6,97 (с, 1H)
16		293,19	294	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,84 (т, J=1,0 Гц, 3H), 1,16-1,20 (м, 1H), 1,22-1,34 (м, 2H), 1,39-1,55 (м, 2H), 2,18-2,33 (м, 2H), 3,24 (с, 4H), 3,52-3,65 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 5,20-5,39 (м, 2H), 5,85-6,01 (м, 1H)
17		263,17	264	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,36-1,47 (м, 2H), 1,52-1,61 (м, 2H), 2,12-2,20 (м, 3H), 2,26-2,42 (м, 2H), 3,35-3,52 (м, 2H), 3,70 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,86 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,40-4,50 (м, 1H), 4,65 (уш.с., 2H)
18		329,20	330	¹ H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ чнм 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,28 (м, J=15,2, 7,4 Гц, 2H), 1,51 (м, J=7,2, 7,2 Гц, 2H), 2,32-2,51 (м, 2H), 3,38 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,91 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,40-4,54 (м, 1H), 4,67 (уш.с., 1H), 6,96 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), способные к обмену протоны не показаны.
19		326,19	327	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,30-1,43 (м, 2H), 1,55 (м, J=7,1, 7,1 Гц, 2H), 2,40 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,35 (м, J=6,5 Гц, 2H), 3,51-3,98 (м, 2H), 4,23-4,45 (м, 2H), 5,40 (уш.с., 2H), 5,94-6,14 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,83-8,00 (м, 1H), 8,61 (д, J=4,7 Гц, 1H)
20		365,11	366	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,40 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,51-1,67 (м, 2H), 2,44 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,45 (тд, J=7,1, 5,6 Гц, 2H), 3,79-4,11 (м, 2H), 4,34-4,55 (м, 3H), 4,66 (уш.с., 2H), 6,92 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,2 Гц, 1H)
21		331,15	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,34-1,48 (м, 2H), 1,51-1,66 (м, 2H), 1,98 (уш.с., 2H), 2,41 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,36-3,51 (м, 2H), 3,76-4,11 (м, 2H), 4,49 (уш.с., 2H), 4,66 (уш.с., 1H), 7,23 (дд, J=4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=2,9, 1,2 Гц, 1H)
22		327,18	328	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,40 (д кв, J=15,0, 7,3 Гц, 2H), 1,52-1,67 (м, 2H), 1,88 (уш.с, 2H), 2,49 (кв., J=6,0 Гц, 2H), 3,35-3,51 (м, 2H), 4,07 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,51-4,69 (м, 3H), 4,77 (уш.с., 1H), 8,57 (м, J=2,2, 1,4 Гц, 1H), 8,62-8,70 (м, 1H), 8,96-9,05 (м, 1H)
23		288,17	289	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,30 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,50 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,26 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,36 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,24-3,33 (м, 2H), 3,57 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,19 (с, 1H), 5,76 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,40 (т, J=5,4 Гц, 1H)
24		331,16	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ чнм 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,40 (д кв, J=15,0, 7,2 Гц, 2H), 1,59 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,85 (уш.с., 2H), 2,34 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,41 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,20-3,37 (м, 2H), 3,45 (тд, J=7,0, 5,7 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,91 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,58-4,81 (м, 2H)

Таблица ІВ

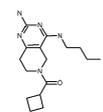
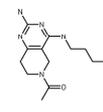
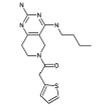
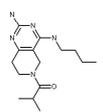
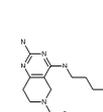
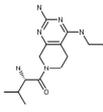
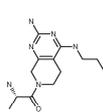
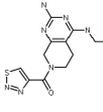
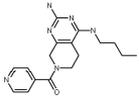
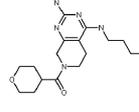
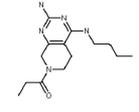
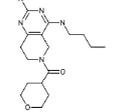
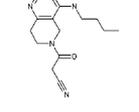
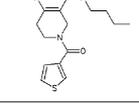
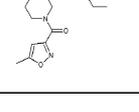
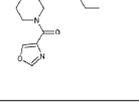
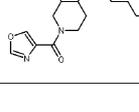
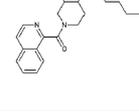
#	Структура	Масса, точное значение	LC-MS (M+H)	ЯМР
1		303,21	304	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,94 (т, J=1,0 Гц, 3H), 1,29-1,43 (м, 2H), 1,51-1,64 (м, 2H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,90-2,02 (м, 1H), 2,08-2,29 (м, 4H), 2,39-2,47 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,29-3,48 (м, 3H), 3,52-3,63 (м, 2H), 4,05-4,27 (м, 2H), 5,33-5,49 (м, 2H), 6,03-6,23 (м, 1H)
5		263,17	264	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ чнм 0,90-0,98 (м, 3H), 1,39 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,50-1,65 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,69 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,43 (тд, J=7,1, 5,6 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,46-4,57 (м, 1H), 4,67-4,85 (м, 2H)
6		345,16	346	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,90 (м, J=6,6 Гц, 3H), 1,18-1,37 (м, 2H), 1,44-1,59 (м, 2H), 2,32-2,40 (м, 2H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,61-3,76 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,16-4,34 (м, 2H), 5,61-5,78 (м, 2H), 6,24-6,45 (м, 1H), 6,85-7,03 (м, 2H), 7,30-7,46 (м, 1H)
7		291,21	292	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,19 (с, 2H), 1,38 (с, 2H), 2,24-2,30 (м, 2H), 2,74-2,77 (м, 1H), 3,18 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 5,18 (уш.с., 2H), 5,86-6,02 (м, 1H)
8		277,19	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,96 (тд, J=7,3, 3,6 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,37 (с, 2H), 1,56 (уш.с., 2H), 2,45 (дд, J=7,4, 3,0 Гц, 3H), 2,50-2,54 (м, 1H), 3,29-3,34 (м, 2H), 3,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,23 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,31-4,31 (м, 0H), 5,80 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,34-6,57 (м, 1H)

Таблица ІС

#	Структура	Масса, точное значение	LC-MS (M+H)	ЯМР
25		320,2	321	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ чнм 0,68-1,01 (м, 7H), 1,32 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,43-1,62 (м, 6H), 1,76 (дд, J=12,5, 6,3 Гц, 1H), 2,26 (тд, J=14,2, 6,1 Гц, 2H), 3,36 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,49 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,66 (уш.с., 1H), 3,71-3,95 (м, 1H), 4,17-4,30 (м, 1H), 4,32-4,46 (м, 1H), 4,53 (уш.с., 2H)
26		292,2	293	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ чнм 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,08-1,25 (м, 3H), 1,32 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,44-1,65 (м, 6H), 2,24 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,31-3,40 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,71-3,91 (м, 2H), 4,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,31-4,46 (м, 1H), 4,53 (уш.с., 2H)
27		333,1	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,31 (д кв, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 1,51 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,42 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,18-3,28 (м, 2H), 3,75 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,96 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29-4,60 (м, 2H), 5,65-6,00 (м, 2H), 6,33-6,66 (м, 1H), 9,52-9,70 (м, 1H)

28		326,2	327	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,20-1,43 (м, 5Н), 1,48-1,62 (м, 2Н), 2,38 (уш.с., 2Н), 3,35 (кв, J=6,5 Гц, 1Н), 3,51-3,80 (м, 1Н), 4,24 (уш.с., 1Н), 5,40 (уш.с., 2Н), 6,04 (уш.с., 1Н), 7,39 (д, J=5,8 Гц, 2Н), 8,69 (д, J=5,8 Гц, 2Н)
29		333,2	334	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,19-1,44 (м, 3Н), 1,47-1,77 (м, 6Н), 2,33 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 2,94 (т, J=4,3 Гц, 2Н), 3,28-3,38 (м, 2Н), 3,44 (тд, J=11,4, 2,4 Гц, 2Н), 3,72 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 3,80-3,93 (м, 2Н), 5,38 (уш.с., 2Н), 6,00 (уш.с., 1Н)
30		277,2	278	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,00 (кв., J=7,7 Гц, 3Н), 1,19-1,38 (м, 2Н), 1,50 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 2,23 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 2,27-2,45 (м, 3Н), 3,27 (уш.с., 2Н), 3,56-3,73 (м, 2Н), 4,18 (с, 2Н), 5,71 (уш.с., 2Н), 6,16-6,42 (м, 1Н)
31		333,2	334	данные недоступны
32		288,2	289	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,20-1,43 (м, 4Н), 1,56 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 3,36 (кв., J=6,2 Гц, 2Н), 3,63 (уш.с., 2Н), 4,00 (с, 2Н), 4,21 (уш.с., 2Н), 5,44 (уш.с., 2Н), 6,16 (уш.с., 1Н)
33		331,1	332	данные недоступны
34		330,2	331	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,83-0,98 (м, 3Н), 1,22-1,43 (м, 2Н), 1,48-1,65 (м, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 3,02-3,07 (м, 2Н), 3,25-3,55 (м, 2Н), 3,64-3,96 (м, 2Н), 4,39 (уш.с., 2Н), 5,42 (уш.с., 2Н), 5,91-6,34 (м, 1Н), 6,36-6,49 (м, 1Н)
35		316,2	317	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,93 (с, 3Н), 1,25-1,46 (м, 2Н), 1,49-1,64 (м, 2Н), 2,53-2,61 (м, 2Н), 3,28-3,44 (м, 2Н), 3,86-4,03 (м, 2Н), 4,30-4,51 (м, 2Н), 5,27-5,52 (м, 2Н), 6,02-6,25 (м, 1Н), 8,39-8,44 (м, 1Н), 8,46-8,50 (м, 1Н)
36		316,2	317	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3Н), 1,37 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 1,57 (с, 2Н), 2,43 (с, 2Н), 3,37 (д, J=6,6 Гц, 2Н), 3,98 (уш.с., 2Н), 4,52 (уш.с., 2Н), 5,42 (уш.с., 2Н), 5,97-6,14 (м, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н)
37		376,2	377	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,82 (д, J=7,4 Гц, 3Н), 1,11-1,31 (м, 2Н), 1,34-1,55 (м, 2Н), 2,07-2,17 (м, 1Н), 3,16-3,21 (м, 2Н), 3,69-3,78 (м, 1Н), 3,87-4,01 (м, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 5,43-5,58 (м, 1Н), 5,69-5,80 (м, 2Н), 6,11-6,26 (м, 1Н), 7,54-7,69 (м, 1Н), 7,71-7,91 (м, 1Н), 7,72-7,82 (м, 1Н), 7,84-7,91 (м, 1Н), 7,97-8,06 (м, 1Н), 8,37-8,53 (м, 1Н)

38		330,2	331	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,24-1,43 (м, 2H), 1,55 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,40 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,35 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,84 (уш.с., 2H), 4,38 (с, 2H), 5,42 (уш.с., 2H), 5,95-6,19 (м, 1H), 6,42 (с, 1H)
39		369,2	370	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,75-0,96 (м, 3H), 1,14-1,39 (м, 3H), 1,43-1,79 (м, 5H), 3,38-3,51 (м, 2H), 3,55-3,73 (м, 2H), 3,99-4,16 (м, 1H), 4,21-4,39 (м, 3H), 5,32-5,49 (м, 2H), 5,68-5,83 (м, 1H), 7,27-7,59 (м, 5H)
40		376,2	377	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,91 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,23-1,42 (м, 2H), 1,54 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,66-1,76 (м, 2H), 2,57 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,49 (уш.с., 2H), 3,86 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,04-4,19 (м, 1H), 4,22-4,37 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 5,43 (уш.с., 2H), 5,70 (с, 1H), 5,75-5,91 (м, 1H), 8,13 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,15 (д, J=1,8 Гц, 1H)
41		359,2	360	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,17-1,41 (м, 2H), 1,57 (дт, J=14,2, 7,0 Гц, 2H), 1,66-1,82 (м, 2H), 2,60 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,24 (уш.с., 1H), 3,51 (уш.с., 2H), 3,89 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (уш.с., 1H), 4,43 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=3,2, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,71-7,91 (м, 1H)
42		390,2	391	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,24-1,40 (м, 2H), 1,44-1,61 (м, 2H), 1,62-1,78 (м, 2H), 2,54-2,58 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,36-3,53 (м, 2H), 3,85 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,11 (уш.с., 1H), 4,20-4,35 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 5,40 (уш.с., 2H), 5,78 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H)
43		373,2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,85 (т, J=6,5 Гц, 3H), 1,25 (д, J=4,1 Гц, 4H), 1,43-1,77 (м, 4H), 2,57 (уш.с., 2H), 3,40 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 3,74-3,98 (м, 2H), 4,15-4,30 (м, 1H), 4,32-4,49 (м, 3H), 5,80 (уш.с., 2H), 6,17 (уш.с., 1H), 6,66 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,0 Гц, 1H)
44		404,2	405	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,88 (т, J=6,2 Гц, 3H), 1,31 (уш.с., 4H), 1,46-1,62 (м, 2H), 1,69 (дт, J=13,2, 6,6 Гц, 2H), 2,53-2,59 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 3,48 (уш.с., 2H), 3,85 (д кв, J=13,1, 6,8 Гц, 2H), 4,11 (уш.с., 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 5,41 (уш.с., 2H), 5,79 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H)
45		389,2	390	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,87 (т, J=6,4 Гц, 3H), 1,29 (д, J=3,3 Гц, 4H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,63-1,79 (м, 2H), 2,58 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,47 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,84 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 4,11 (уш.с., 1H), 4,19-4,34 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J=4,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=4,9 Гц, 1H)

46		390,2	391	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,80 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,11-1,30 (м, 3H), 1,48 (уш.с., 2H), 1,56-1,69 (м, 2H), 2,48 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,39 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,76 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,93-4,06 (м, 1H), 4,09-4,24 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 5,32 (уш.с., 2H), 5,64-5,80 (м, 1H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,05 (д, J=1,9 Гц, 1H)
47		375,2	376	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,76-0,99 (м, 3H), 1,16-1,23 (м, 1H), 1,27-1,39 (м, 2H), 1,44-1,61 (м, 2H), 1,65-1,81 (м, 2H), 2,55-2,62 (м, 2H), 3,18-3,28 (м, 2H), 3,41-3,53 (м, 1H), 3,79-3,92 (м, 2H), 4,40-4,47 (м, 2H), 5,34-5,50 (м, 2H), 5,81-5,89 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,68-7,79 (м, 1H)
48		383,2	384	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,87 (т, J=6,7 Гц, 3H), 1,29 (уш.с., 4H), 1,54 (уш.с., 2H), 1,67 (с, 2H), 2,53 (уш.с., 2H), 3,46 (уш.с., 2H), 3,53-3,77 (м, 2H), 4,00-4,14 (м, 1H), 4,20-4,28 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 5,40 (уш.с., 2H), 5,67-5,86 (м, 1H), 7,27-7,53 (м, 5H)
49		372,2	373	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,70-0,83 (м, 3H), 1,09-1,29 (м, 3H), 1,32-1,71 (м, 4H), 2,26-2,37 (м, 2H), 3,32-3,40 (м, 2H), 3,56-3,64 (м, 3H), 3,71-3,82 (м, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H), 4,26-4,32 (м, 2H), 4,33-4,45 (м, 1H), 5,61-5,74 (м, 1H), 5,84-5,94 (м, 1H), 5,96-6,04 (м, 1H), 6,27-6,36 (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 1H)
50		386,2	387	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО d ₆) δ чнм 0,77 0,92 (м, 3H), 1,13-1,36 (м, 4H), 1,39-1,74 (м, 4H), 2,32-2,43 (м, 2H), 3,38-3,47 (м, 2H), 3,63-3,71 (м, 3H), 3,77-3,90 (м, 2H), 4,17-4,26 (м, 1H), 4,32-4,38 (м, 2H), 4,39-4,45 (м, 1H), 5,65-5,76 (м, 2H), 5,91-6,01 (м, 1H), 6,02-6,10 (м, 1H), 6,34-6,43 (м, 1H), 6,89-6,95 (м, 1H)
51		386,2	387	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,68 (т, J=6,5 Гц, 3H), 1,10 (д, J=3,3 Гц, 4H), 1,27-1,40 (м, 2H), 1,49 (дт, J=13,2, 6,6 Гц, 2H), 2,33-2,39 (м, 2H), 3,28 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,54-3,73 (м, 2H), 3,84-3,97 (м, 1H), 4,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 5,28 (уш.с., 2H), 5,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,81-5,91 (м, 1H), 6,17 (дд, J=3,7, 1,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=1,6 Гц, 1H)
52		370,2	371	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ чнм 0,80-1,01 (м, 3H), 1,16-1,39 (м, 3H), 1,44-1,78 (м, 3H), 2,26-2,46 (м, 2H), 3,43-3,56 (м, 2H), 3,86-3,98 (м, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 4,22-4,34 (м, 1H), 4,38-4,49 (м, 2H), 5,64-5,73 (м, 1H), 5,80-5,89 (м, 2H), 5,93-6,15 (м, 1H), 7,40-7,58 (м, 2H), 8,69-8,81 (м, 2H)

Аналитические методы

Все соединения исследовали посредством LC-MS. Применяли следующие методы LC-MS.

Все анализы проводили с применением квадрупольного LC/MSD серий Agilent 1100, соединенного с системой для жидкостной хроматографии (LC) серий Agilent 1100, состоящей из насоса для двухкомпонентных смесей с дегазатором, автоматического пробоотборника, термостатированной колонки, детектора на диодной матрице. Масс-спектрометр (MS) применяли с источником ионизации электростатическим распылением при атмосферном давлении (API-ES). Напряжение на капилляре устанавливали на 3000 В, напряжение фрагментатора до 70 В и температуру квадруполь поддерживали при 100°C. Значения потока и температуры сушильного газа составляли 12,0 л/мин и 350°C соответственно. Азот применяли в качестве газа-распылителя при давлении 35 фунтов/кв.дюйм изб. Сбор данных проводили с помощью программного обеспечения Agilent Chemstation.

Анализ осуществляли на колонке YMC pack ODS-AQ C18 (длиной 50 мм×внутр. диам. 4,6 мм; размером частиц 3 мкм) при 35°C со скоростью потока 2,6 мл/мин. Градиентное элюирование проводили от 95% (вода + 0,1% муравьиная кислота)/5% ацетонитрил до 5% (вода + 0,1% муравьиная кислота)/95% ацетонитрил за 4,80 мин, конечную композицию подвижной фазы удерживали дополнительно в течение 1,00 мин. Стандартный объем вводимой пробы составлял 2 мкл. Диапазоны измерений устанавливали на 190-400 нм для UV-PDA-детектора и 100-1400 масса/заряд для MS-детектора.

ЯМР-анализ выполняли с использованием спектрометра BRUKER Avance III с магнитом 300 МГц Ultrashield.

Описание анализов биологической активности

Оценка активности TLR7 и TLR8.

Способность соединений активировать TLR7 и/или TLR8 человека оценивали в анализе репортерного гена с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерным конструктом NFB-люцифераза. В одном примере при экспрессирующем конструкте TLR8 экспрессируется соответствующая последовательность дикого типа или мутантная последовательность, содержащая делецию во втором богатом лейцином повторе TLR. Как указывалось ранее, такие мутантные белки TLR больше подвержены активации агонистом (документ США 7498409).

Вкратце, клетки HEK293 выращивали в культуральной среде (DMEM, обогащенная 10% FCS и 2 mM глутамина). Для трансфекции клеток в 10 см чашках клетки отслаивали трипсином-EDTA, трансфицировали смесью CMV-TLR7 или плазмиды TLR8 (750 нг), плазмиды NFB-люцифераза (375 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Далее трансфицированные клетки отслаивали трипсином-EDTA, промывали в PBS и ресуспендировали в среде до плотности 1,67×10⁵ клеток/мл. 30 мкл клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 10 мкл соединения в 4% ДМСО. После 6 ч инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли люциферазную активность путем добавления 15 мкл субстрата Steady Lite Plus (Perkin Elmer) в каждую лунку и считывали показания, полученные на устройстве для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Кривые зависимости доза-эффект были составлены исходя из измерений, выполненных в четырех повторах. Для каждого соединения определяли значения самых низких эффективных концентраций (LEC), определенных как концентрация, которая вызывает эффект, который по меньшей мере в два раза выше допустимого отклонения анализа.

Токсичность соединения определяли в параллелях с использованием одинаковых серий разбавления соединения - 30 мкл на лунку с клетками, трансфицированными только конструктом CMV-TLR7 (1,67×10⁵ клеток/мл), в 384-луночных планшетах.

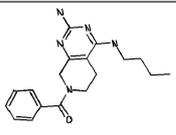
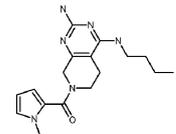
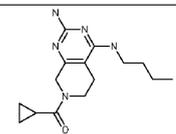
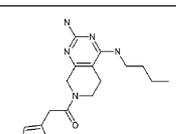
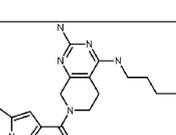
Жизнеспособность клеток измеряли после 6 ч инкубирования при 37°C, 5% CO₂, путем добавления 15 мкл ATP lite (Perkin Elmer) на лунку и считывания показаний устройством для считывания микропланшетов ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Данные указывали как CC₅₀.

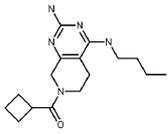
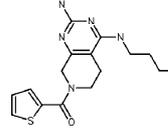
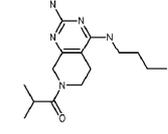
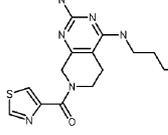
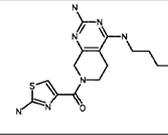
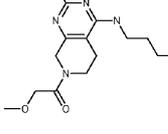
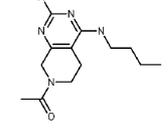
Биологическая активность соединений формулы (I). Все соединения показали CC₅₀>24 мкМ в ТОХ-анализе HEK293, описанном выше.

Таблица 2. Биологическая активность соединений формулы (I).

В табл. ПА представлены соединения, где A=NCOR², тогда как в табл. ПБВ представлены соединения, где B=NCOR⁴, а табл. ПС содержит оба соединения с позиционной изомерией.

Таблица ПА

#	Структура	TLR7 человека (LEC, мкМ)	TLR8 человека (LEC, мкМ)
2		3,96	0,75
3		0,79	0,60
4		6,82	0,47
9		1,60	0,46
10		2,04	0,71

11		2,10	0,51
12		2,40	0,36
13		3,21	0,85
14		4,43	0,90
15		4,66	1,31
16		5,37	1,49
17		5,82	0,43

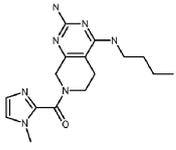
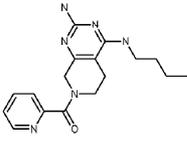
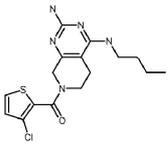
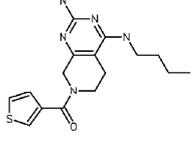
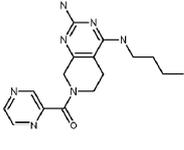
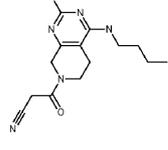
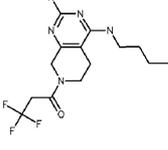
18		6,16	0,96
19		6,59	0,83
20		7,15	0,68
21		8,13	1,85
22		9,35	1,37
23		11,62	2,67
24		12,93	2,29

Таблица IIВ

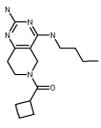
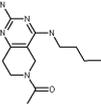
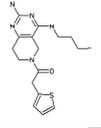
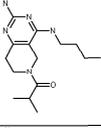
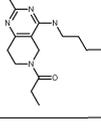
#	Структура	TLR7 человека (ЛЕС, мкМ)	TLR8 человека (ЛЕС, мкМ)
1		0,83	0,32
5		4,90	0,50
6		3,45	0,88
7		8,13	1,62
8		2,34	0,40

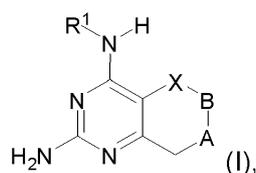
Таблица IIС

#	TLR7 человека (ЛЕС, мкМ)	TLR8 человека (ЛЕС, мкМ)	РВМС-IFN α (ЛЕС, мкМ)
25	20,0	1,8	1,1
26	16,8	2,1	0,6
27	>25	1,9	1,2
28	8,6	2,2	1,9
29	>25	7,5	8,7
30	5,0	0,5	0,5
31	7,7	0,6	1,3
32	7,1	0,6	0,9
33	0,3	0,2	0,2
34	0,8	0,4	0,2
35	0,7	0,2	0,2
36	4,7	0,9	0,6
37	7,2	1,7	1,8
38	5,2	0,8	0,6
39	2,5	4,2	0,5
40	2,2	4,5	0,2
41	0,4	0,4	0,1
42	2,2	2,1	0,2
43	0,1	0,7	0,04
44	1,0	6,6	0,2
45	0,2	1,7	0,2

46	0, 6	3, 5	0, 2
47	0, 2	1, 1	0, 2
48	1, 2	3, 9	0, 3
49	2, 7	4, 0	0, 3
50	1, 7	3, 9	0, 3
51	0, 5	0, 4	0, 1
52	12, 1	15	Данные недоступны

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из группы, состоящей из CH₂ и NCOR² в любой стереохимической конфигурации,

B выбран из группы, состоящей из CH₂ и NCOR⁴ в любой стереохимической конфигурации,

при условии, что если A представляет собой NCOR², тогда B не представляет собой NCOR⁴,

X представляет собой CH₂,

R¹ выбран из C₄₋₈алкила, необязательно замещенного гидроксиллом,

R² выбран из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, гетероарилC₁₋₆алкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, нитрила, гидроксила, C₁₋₆алкокси или гетероцикла,

R⁴ выбран из C₁₋₇алкила, C₁₋₆алкокси-(C₁₋₄)алкила, арила или C₃₋₇циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен нитрилом, и где

термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов;

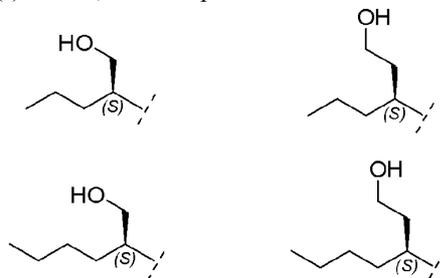
термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую структуру, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, выбранную из тиазолила, тиadiaзолила, имидазолила, изоксазолила, фурилла, оксазолила, пирролила, пиридонила, пиридила, пиридазинила или пиразинила;

термин "гетероцикл" означает тетрагидрофуран, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где R¹ представляет собой бутил и где A, B и X определены в п.1.

3. Соединение формулы (I) по п.1, где R¹ представляет собой C₄₋₈алкил, замещенный гидроксиллом, и где A, B и X определены в п.1.

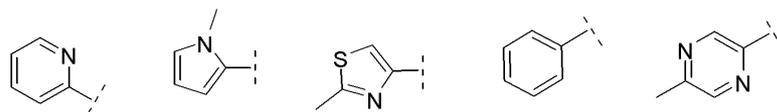
4. Соединение формулы (I) по п.3, где R¹ представляет собой один из следующих:



5. Соединение формулы (I) по п.1, где X представляет собой CH₂ и где A и B определены в п.1.

6. Соединение формулы (I) по п.1, где X представляет собой CH₂ и где A представляет собой CH₂, а B определен в п.1.

7. Соединение формулы (I) по п.1, где R² представляет собой один из следующих фрагментов, который может быть дополнительно замещен C₁₋₃алкилом, гидроксиллом, алкокси, нитрилом или гетероциклом:



8. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR), содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по одному из пп.1-7 в эффективном количестве вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой разбавитель или носитель.

10. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по одному из пп.1-7 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

11. Применение фармацевтической композиции по п.8 или 9 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

12. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по одному из пп.1-7 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

13. Применение фармацевтической композиции по п.8 или 9 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

