

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992133 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.05

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

(22) Дата подачи заявки
2013.02.07

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНО-ПИРИМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ

(31) 12154474.6

(32) 2012.02.08

(33) EP

(62) 201491486; 2013.02.07

(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСИ (IE)

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

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

(57) Настоящее изобретение относится к производным пиперидино-пиримидина, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению при лечении вирусных инфекций.

A1

201992133

201992133

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНО-ПИРИМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Настоящее изобретение относится к производным пиперидино-пиримидина, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению при лечении вирусных инфекций.

Настоящее изобретение относится к применению производных пиперидино-пиримидина в лечении вирусных инфекций, иммунных или воспалительных нарушений, в которое вовлечены модуляция или агонизм 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 ко-стимулирующих молекул на фагоцитах. Это приводит к модуляции поведения Т-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

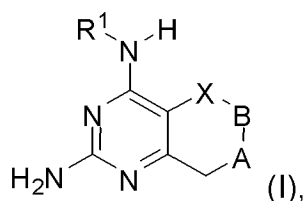
обнаружен у рыбы фугу. Это может осложнить способ применения экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

Для детального обзора толл-подобных рецепторов см. следующие журнальные статьи. Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., и Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, p512-520, 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, таутомер(ы), сольват или полиморф, где

A выбран из группы, состоящей из CH₂, NCOR², CHR³ и CR³R³, в любой стереохимической конфигурации,

B выбран из группы, состоящей из CH₂, NCOR⁴, CHR³ и CR³R³, в любой стереохимической конфигурации,

при условии, что если A является NCOR², тогда B не является NCOR⁴, и при условии, что ни A, ни B не выбраны из CH₂, CHR³ или CR³R³,

X выбран из CH₂ или CHR⁵ в любой стереохимической конфигурации,

R^1 выбран из C_{1-8} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из следующих: C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, гидроксил, гидроксилалкил, amino, нитрил, алкокси, алкокси(C_{1-4})алкил, карбоновая кислота, эфир карбоновой кислоты, карбамат или сульфон,

R^2 выбран из замещенного и незамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, ди- (C_{1-6}) алкиламино, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, амида карбоновой кислоты, гетероцикла, арила, алкенила, алкинила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила или нитрила,

R^3 выбран из водорода, замещенного и незамещенного C_{1-6} алкила, алкокси, алкокси- (C_{1-4}) алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{4-7} гетероцикла, ароматического бициклического гетероцикла, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, ди- (C_{1-6}) алкиламино, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, амида карбоновой кислоты, гетероцикла, арила, алкенила, алкинила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила или нитрила,

R^4 выбран из замещенного или незамещенного C_{1-7} алкила, алкокси, алкокси- (C_{1-4}) алкила, арила или C_{3-7} циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен гетероциклом, нитрилом, гетероарилалкилом или гетероарилом, и где

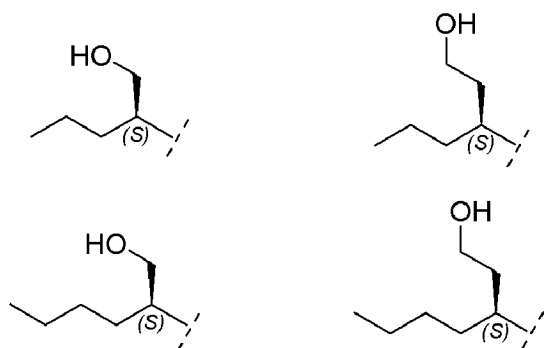
R^5 выбран из ароматического бициклического гетероцикла, арила, гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, C_{1-6} алкила, ди- (C_{1-6}) алкиламино, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, амида карбоновой кислоты, гетероцикла, арила, алкенила, алкинила, арилалкила,

гетероарила, гетероарилалкила или нитрила.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), где R^1 представляет собой бутил и где А, В и Х определены выше.

В следующем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где R^1 представляет собой C_4 -алкил, замещенный гидроксиллом, и где А, В и Х определены выше.

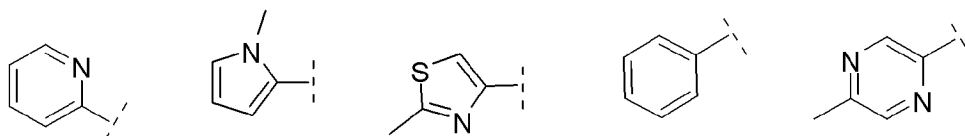
Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (I), где R^1 , будучи C_4 -алкилом, замещенным гидроксиллом, представляет собой один из следующих:



Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает соединения формулы (I), где Х представляет собой CH_2 и где А и В определены выше.

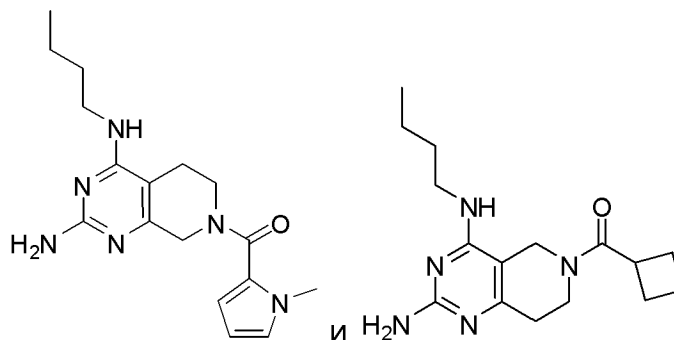
В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), где Х представляет собой CH_2 и где А представляет собой CH_2 , а В определен выше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где R^2 представляет собой один из следующих примеров, который может быть дополнительно замещен C_1 -алкилом, гидроксиллом, алкокси, нитрилом, гетероциклом, сложным эфиром карбоновой кислоты или амидом карбоновой кислоты:

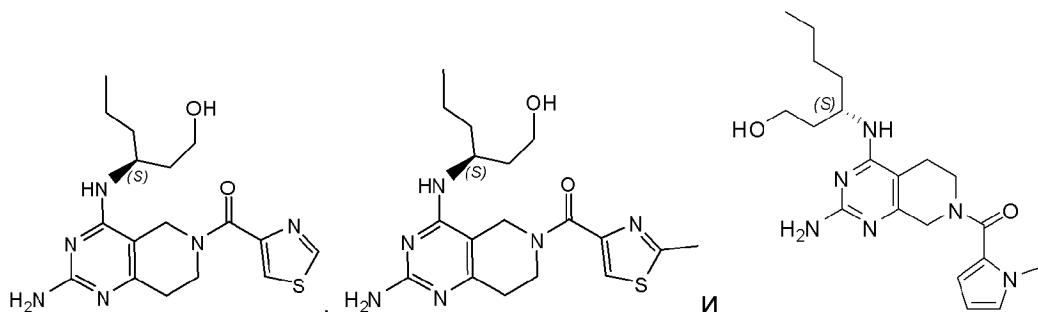


Предпочтительные соединения представляют собой соединения под номерами 3 и 1 со следующими химическими структурами,

соответственно:



Другие предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения со следующими химическими структурами:



Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемая соль, таутомер(ы), сольват или полиморф обладают активностью как фармацевтические препараты, в частности, как модуляторы активности толл-подобных рецепторов (особенно TLR7 и/или TLR8).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

Кроме того, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф в соответствии с настоящим изобретением, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, могут применяться в качестве лекарственного препарата.

Другим аспектом настоящего изобретения является то, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,

сольват или полиморф, или указанная фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, могут соответственно применяться в лечении 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, бром или йоду.

Термин "алкенил" относится к алкилу, определенному выше и включающему по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Термин "алкинил" относится к алкилу в значении, определенном выше, состоящему по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере из одной углерод-углеродной тройной связи.

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

Термин "гетероарил" означает ароматическую кольцевую структуру, определенную в отношении термина "арил", содержащую по меньшей мере 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, в частности, из N и O.

Термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, в частности, из N и O. Указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов. В частности, указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 5 или 6 кольцевых атомов.

Термин "бициклический гетероцикл" подразумевает ароматическую кольцевую структуру, определенную для термина "арил" и включающую два конденсированных ароматических кольца. Каждое кольцо необязательно включает гетероатомы, выбранные из N, O и S, в частности, из N и O.

Термин "арилалкил" означает ароматическую кольцевую структуру, определенную в отношении термина "арил", необязательно замещенную алкильной группой.

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.

Гетероцикл относится к молекулам, которые насыщены или частично насыщены и включают этилоксид, тетрагидрофуран, диоксан или другие циклические эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин и т.п. Другие гетероциклы включают, например, тиоморфолин, диоксолинил и циклические сульфоны.

Гетероарильные группы представляют собой гетероциклические группы, которые по своей природе являются ароматическими. Они являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими и содержат один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S. Гетероарильные группы могут представлять собой, например, имидазолил, изоксазолил, фурил, оксазолил, пирролил, пиридонил, пиридил, пиридазинил или пиазинил.

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

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" применяется в данном документе для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по настоящему изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола.

Термин "полиморф" относится к способности соединения по настоящему изобретению существовать в более чем одной форме или кристаллической структуре.

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

посредством 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, пиллюль, 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, инъеклируемые растворы или суспензии и т.п. и их отдельное кратное количество.

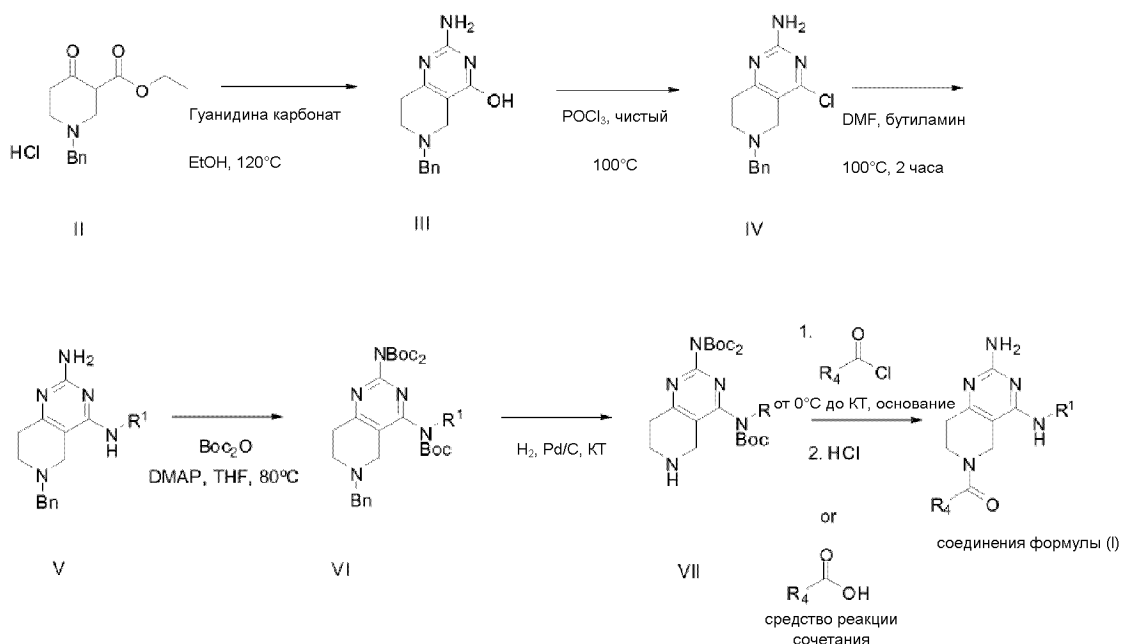
Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов

тестов, представленных далее в данном документе. В основном предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 мг/кг до 50 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 0,1 мг/кг 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 состояться 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



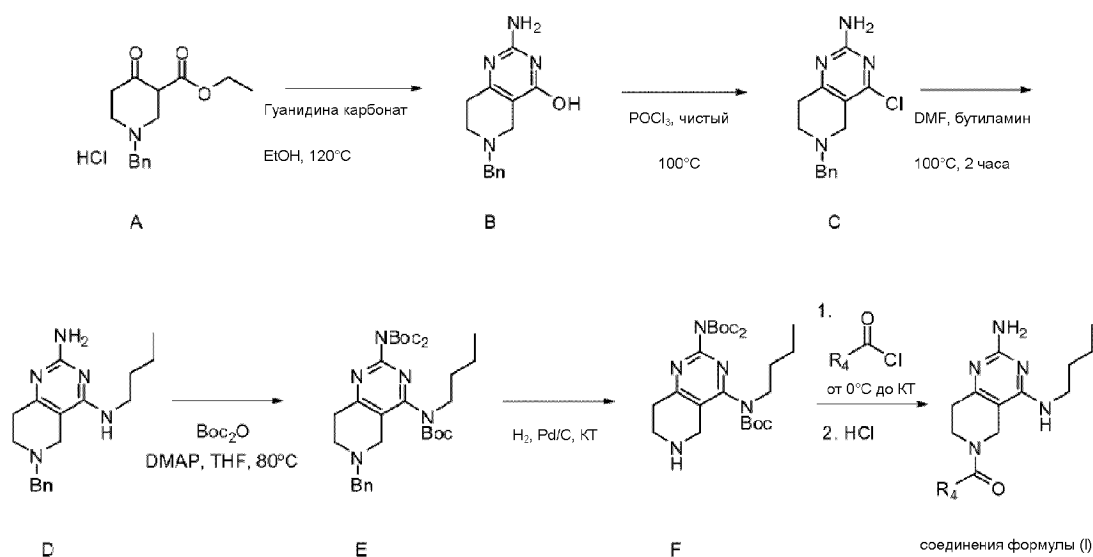
Соединения формулы (I), где В представляет собой NCOR⁴, получали согласно схеме 1. При получении III обнаружили, что гуанидина карбонат можно использовать с основанием или без основания (например, натрия этоксид) в спиртовом растворителе, таком как этанол. Хлорирование гидроксипиримидинового кольца для получения хлорпиримида 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. Образования 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, триэтиламин).

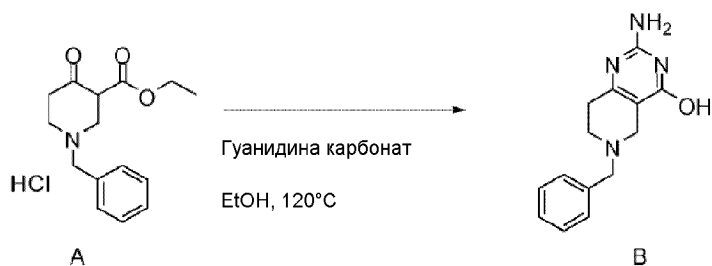
Примеры

Получение соединений формулы I

Схема 2



Получение В



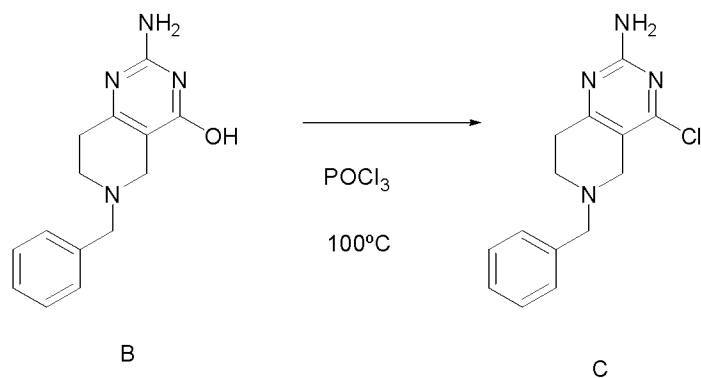
Суспензию А (19,5 г, 68,7 ммоль) и гуанидина карбоната (19,5 г, 41,23 ммоль) в этаноле (170 мл) нагревали в течение 16 часов при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, восстанавливали в ацетонитриле, где неочищенный продукт осаждали, и отделяли с помощью фильтрации. Твердое вещество использовали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

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 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 $[M+H^+]$

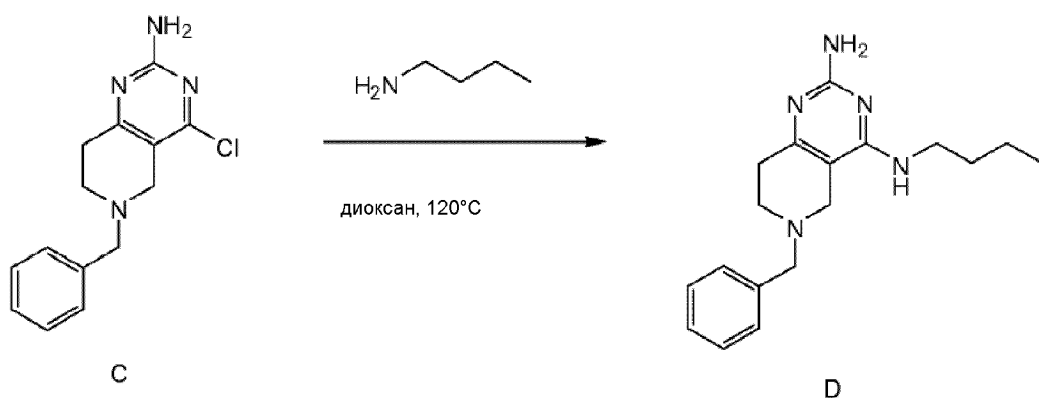
Получение С



Раствор В (8,2 г, 32 ммоль) в фосфорилхлориде ($POCl_3$) (90 мл) нагревали в течение 16 часов при $100^\circ C$. После охлаждения удаляли растворитель при пониженном давлении и растворяли остаток в этилацетате (150 мл), а затем промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (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



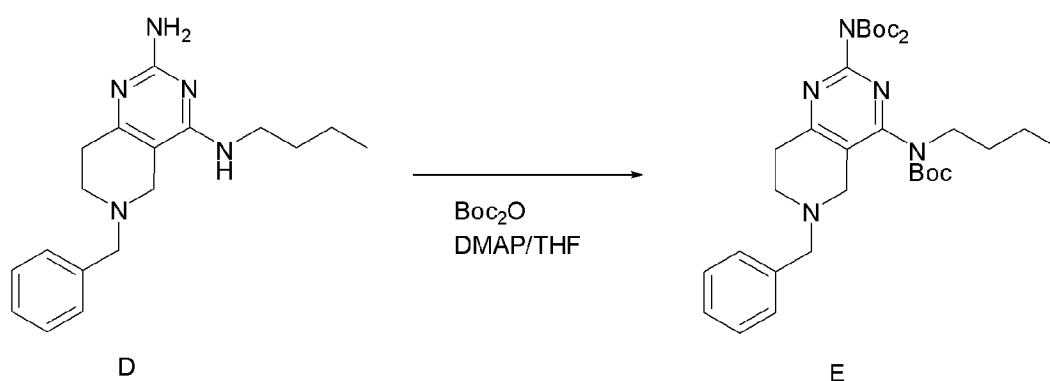
Раствор С (2,78 г, 10,12 ммоль) в диоксане (25 мл) и *n*-бутиламине (1,5 мл, 15,2 ммоль) нагревали в течение 16 часов при $120^\circ C$. После охлаждения до комнатной температуры

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 $[\text{M}+\text{H}^+]$

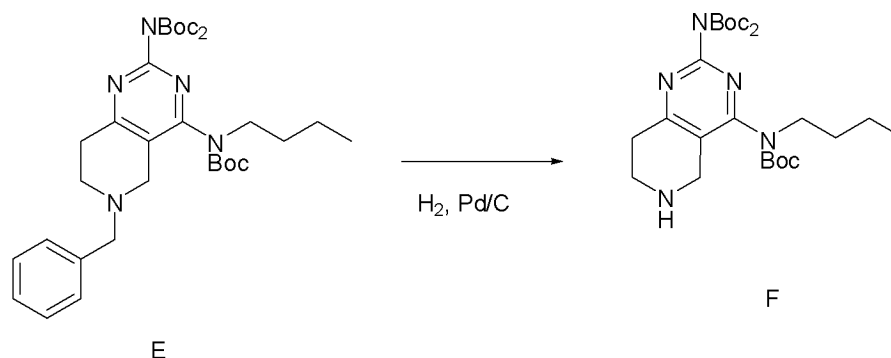
Получение E



Раствор D (3 г, 9,63 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (12,6 г, 57,8 ммоль) и 4-*N,N*-диметиламинопиридина (0,118 г, 0,1 ммоль) в THF (60 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов. 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Получение F



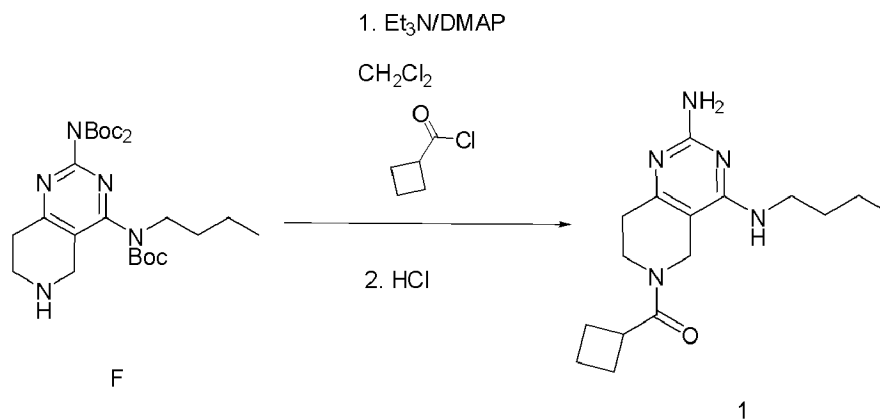
К раствору E (0,711 г, 1,16 ммоль) этанола (6 мл)

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 часов. 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 чмн 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Получение соединения 1



К смеси F (100 мг, 0,191 ммоль), DMAP (2 мг, 0,019 ммоль) и Et_3N (0,081 мл, 0,576 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли циклобутанкарбонилхлорид (25 мг, 0,21 ммоль) при 0°C . Смеси позволяли достичь комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 часов. Добавляли HCl (1 н, 1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение дополнительных 30 минут, а затем добавляли NaHCO_3 (нас. вод., 10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента

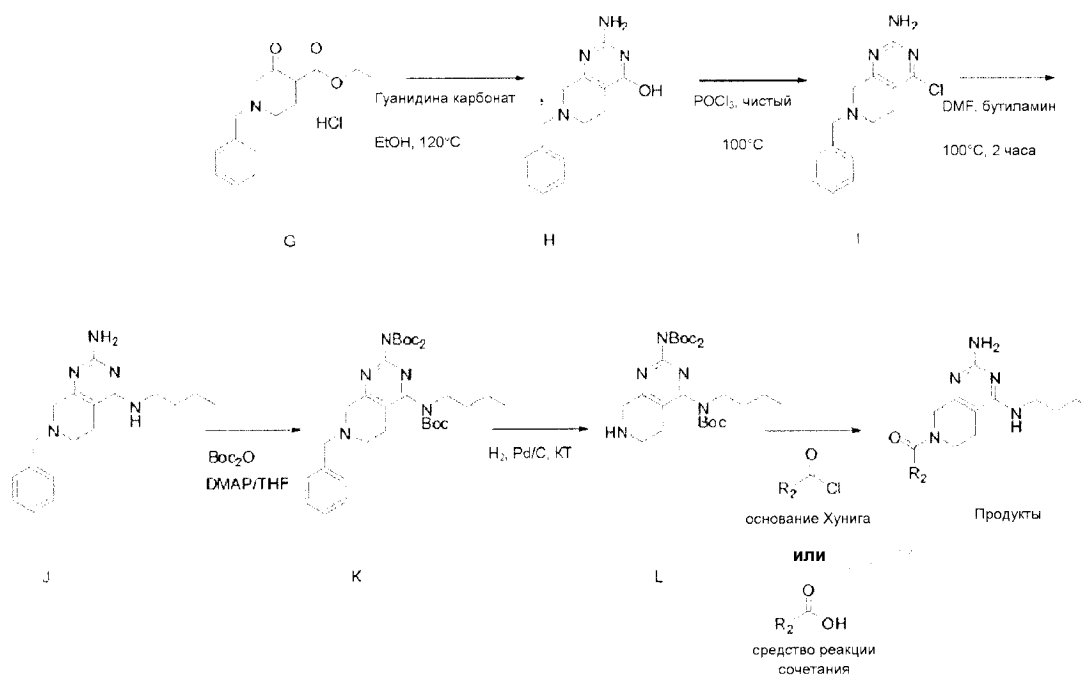
гептана/этилацетата. Лучшие фракции сводили воедино, а растворители удаляли при пониженном давлении с получением соединения 1.

МС масса/заряд: 304 [M+H⁺]

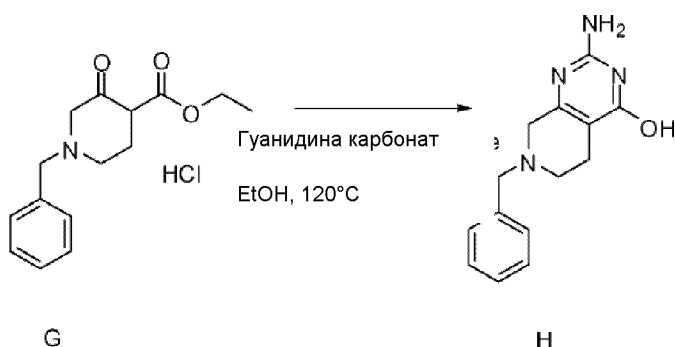
Примеры

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

Схема 3



Получение Н

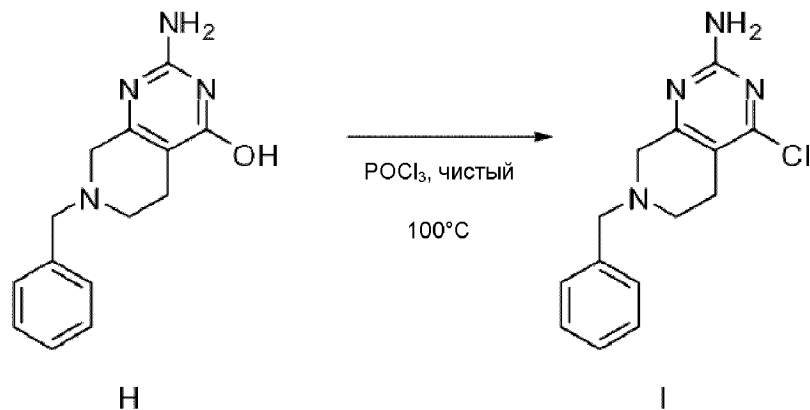


Суспензию G (0,5 г, 1,76 ммоль) и гуанидина карбоната (190 мг, 1,06 ммоль) в этаноле (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, неочищенный продукт осаждали в

ацетонитриле и отделяли с помощью фильтрации. Твердое вещество использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

МС масса/заряд: 257 [M+H⁺]

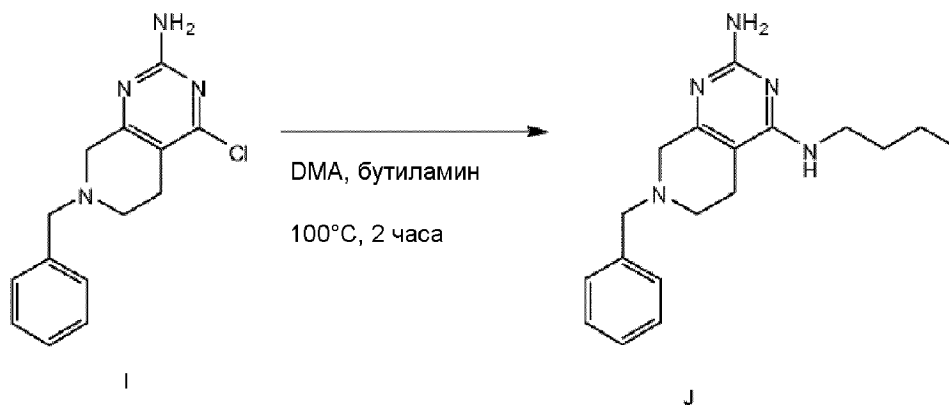
Получение I



Раствор H (6 г, 23,4 ммоль) в фосфорилхлориде (POCl₃) (65 мл) нагревали в течение 3 часов 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 колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметана/5% метанола.

МС масса/заряд: 275 [M+H⁺]

Получение J



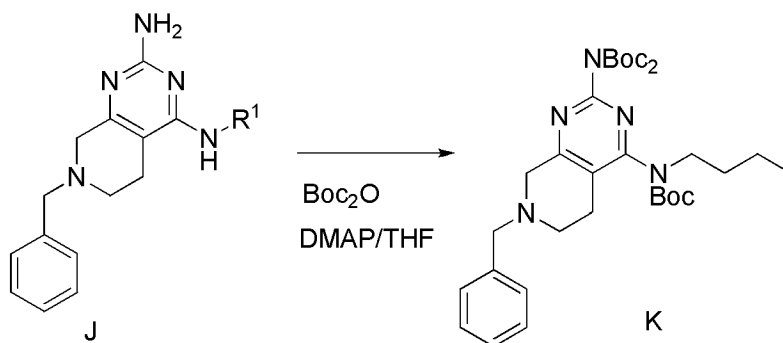
Раствор I (2,78 г, 10,12 ммоль) в DMA (25 мл) и n-

бутиламине (1,5 мл, 15,2 ммоль) нагревали в течение 16 часов 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$

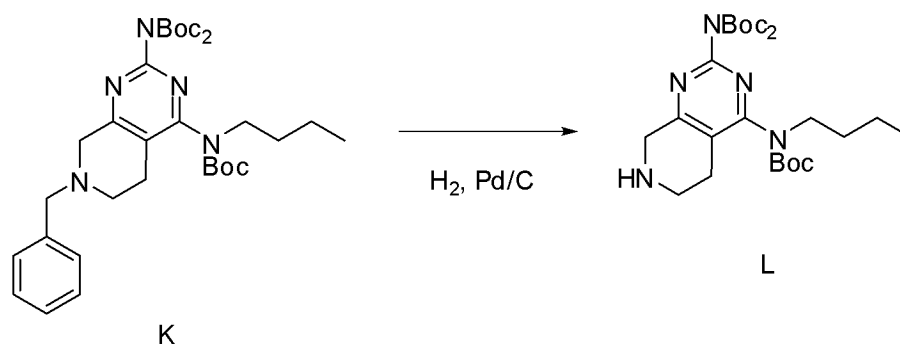
Получение К



Раствор J (3 г, 9,63 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (12,6 г, 57,8 ммоль) и 4-*N,N*-диметиламинопиридина (0,118 г, 0,1 ммоль) в THF (50 мл) нагревали до 80°C в течение 4 часов. 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$

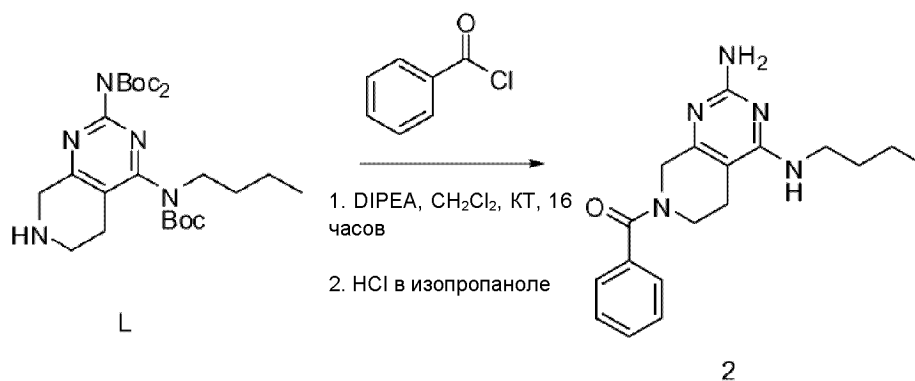
Получение L



К раствору K (0,711 г, 1,16 ммоль) 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 часов. 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⁺]

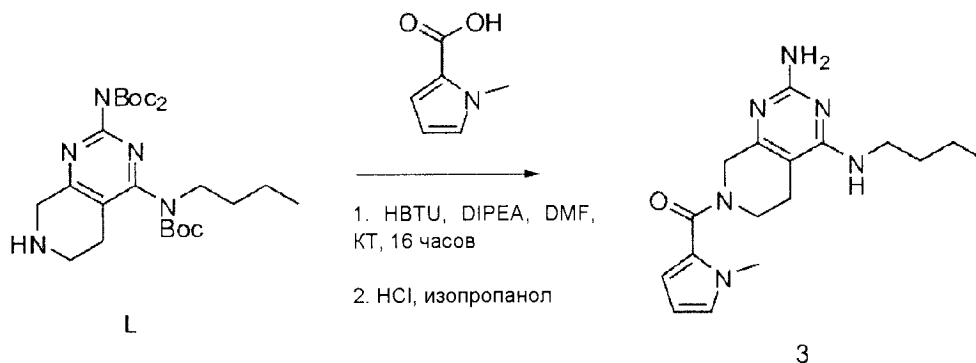
Получение соединения 2



К раствору L (100 мг, 0,191 ммоль) добавляли Et₃N (58 мг, 0,58 ммоль), бензоилхлорид (30 мг, 0,211 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DMAP (2 мг, 0,019 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. 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

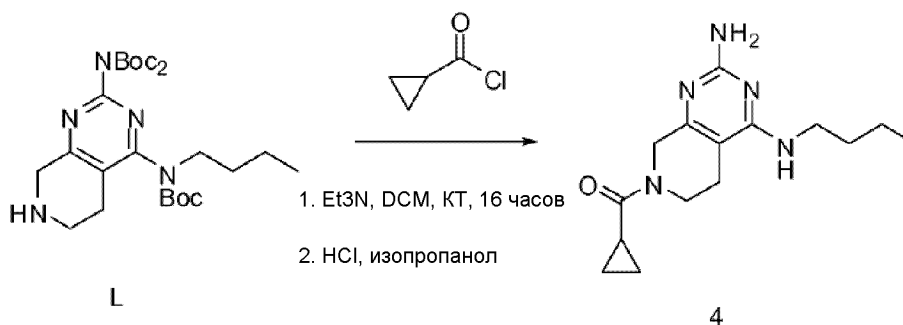
использованием дихлорметана/5% метанола в градиенте дихлорметана. С очищенного, *boc*-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропанол.

Получение соединения 3



К раствору L (90 мг, 0,173 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (33 мг, 0,26 ммоль), HBTU (72 мг, 0,19 ммоль) и 1-метил-2-пирролкарбоновую кислоту (23 мг, 0,18 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. 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, *boc*-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропанол.

Получение соединения 4



К перемешиваемому раствору L (110 мг, 0,2 ммоль) в

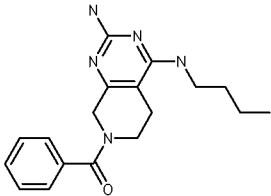
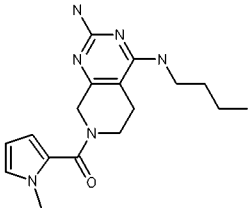
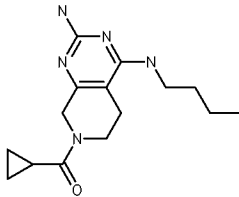
дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (60 мг, 0,6 ммоль), ДМАР (6 мг, 0,05 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (24 мг, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К нему добавляли NaHCO_3 (нас., вод., 50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO_4), 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, вос-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изопропанол.

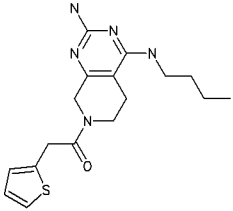
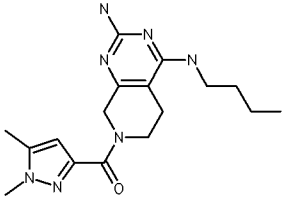
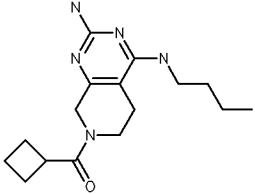
Таблица 1. Соединения формулы (I)

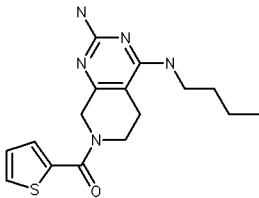
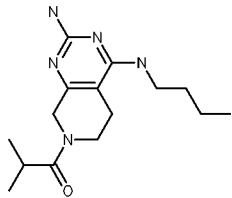
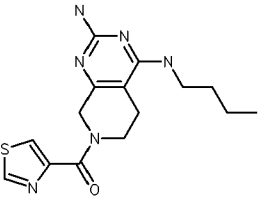
Продукты получали с помощью одного из способов, описанных выше.

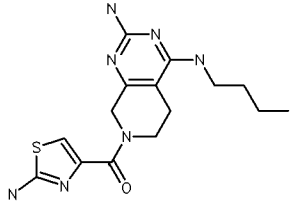
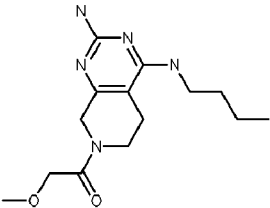
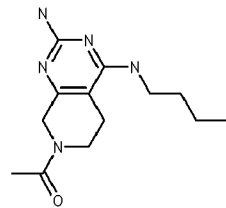
В таблице I А представлены соединения, где $A = \text{NCOR}^2$, тогда как в таблице I В представлены соединения, где $B = \text{NCOR}^4$, а таблица I С содержит оба соединения с позиционной изомерией.

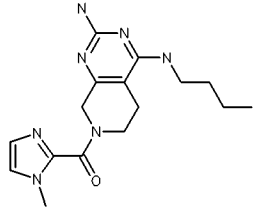
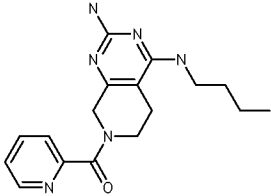
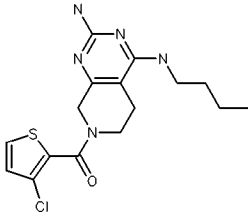
Таблица I А

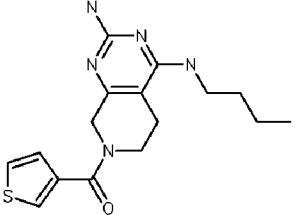
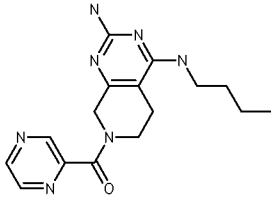
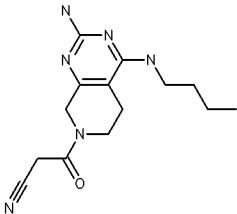
#	Структура	Масса, точное значение	LC-MS (M+H)	ЯМР
2		325,19	326	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ чнм 0,89 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,25-1,40 (м, 2H), 1,51 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 1,59 (с, 1H), 2,34 (уш.с., 2H), 3,37 (тд, $J=7,0$, 5,7 Гц, 2H), 3,95 (уш.с., 1H), 4,12-4,72 (м, 5H), 7,35 (д, $J=2,7$ Гц, 5H)
3		328,20	329	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) 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	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) 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	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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=5,8 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)

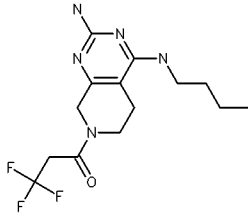
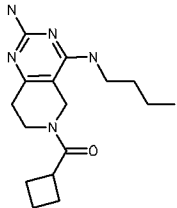
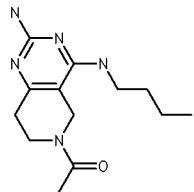
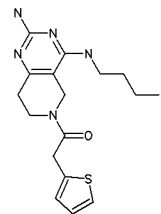
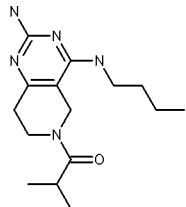
24		331,16	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ чнм 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,40 (д кв, J=15,0, 7,2 Гц, 2H), 1,59 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,85 (уш.с., 2H), 2,34 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,41 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,20-3,37 (м, 2H), 3,45 (тд, J=7,0, 5,7 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,91 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,58-4,81 (м, 2H)
----	---	--------	-----	--

Таблица I В

#	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	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) 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	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,90 (м, J=6,6 Гц, 3H), 1,18-1,37 (м, 2H), 1,44-1,59 (м, 2 H), 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	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_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)

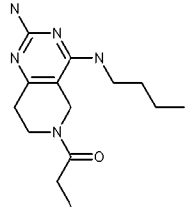
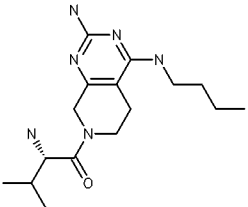
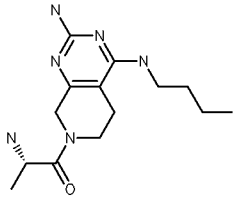
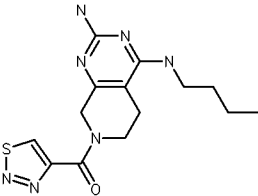
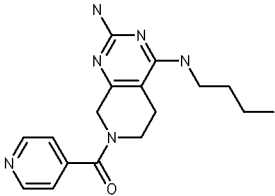
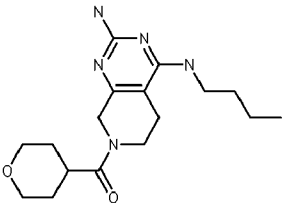
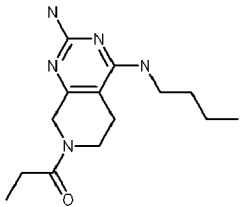
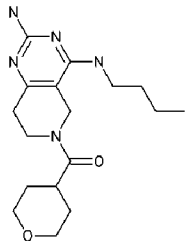
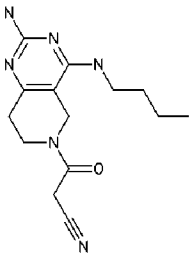
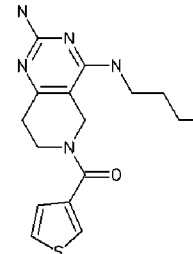
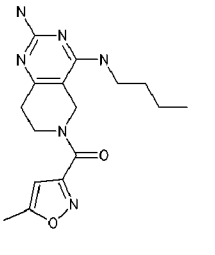
8		277,19	278	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,96 (тд, $J=7,3$, 3,6 Гц, 3H), 1,07 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,37 (с, 2H), 1,56 (уш.с., 2H), 2,45 (дд, $J=7,4$, 3,0 Гц, 3H), 2,50-2,54 (м, 1H), 3,29-3,34 (м, 2H), 3,68 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,23 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,31-4,31 (м, 0H), 5,80 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,34-6,57 (м, 1H)
---	---	--------	-----	--

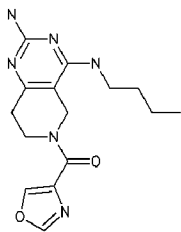
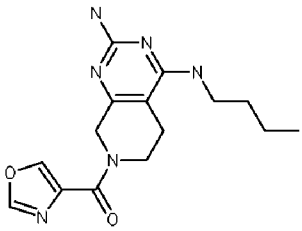
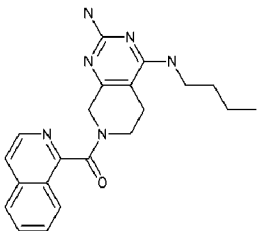
Таблица I С

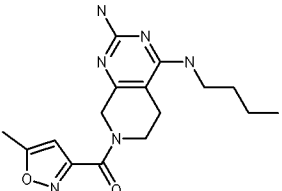
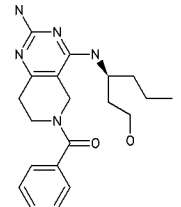
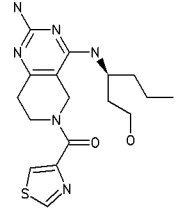
#	Структура	Масса, точное значение	LC-MS (M+H)	ЯМР
25		320,2	321	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ чнм 0,68-1,01 (м, 7H), 1,32 (д кв, $J=14,9$, 7,3 Гц, 2H), 1,43-1,62 (м, 6H), 1,76 (дд, $J=12,5$, 6,3 Гц, 1H), 2,26 (тд, $J=14,2$, 6,1 Гц, 2H), 3,36 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,49 (д, $J=5,2$ 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)

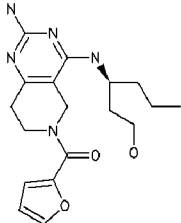
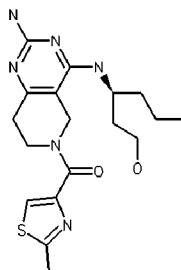
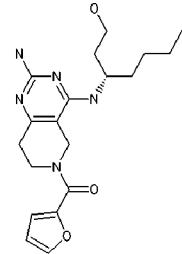
26		292,2	293	^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ чнм 0,89 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,08-1,25 (м, 3H), 1,32 (д кв, $J=14,9$, 7,3 Гц, 2H), 1,44-1,65 (м, 6H), 2,24 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,31-3,40 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,71-3,91 (м, 2H), 4,25 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,31-4,46 (м, 1H), 4,53 (уш.с., 2H)
27		333,1	334	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_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	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 5H), 1,48-1,62 (м, 2H), 2,38 (уш.с., 2H), 3,35 (кв, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,51-3,80 (м, 1H), 4,24 (уш.с., 1H), 5,40 (уш.с., 2H), 6,04 (уш.с., 1H), 7,39 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,69 (д, $J=5,8$ Гц, 2H)

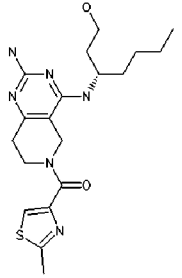
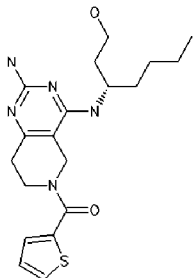
29		333,2	334	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,19-1,44 (м, 3H), 1,47-1,77 (м, 6H), 2,33 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J=4,3$ Гц, 2H), 3,28-3,38 (м, 2H), 3,44 (тд, $J=11,4, 2,4$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,80-3,93 (м, 2H), 5,38 (уш.с., 2H), 6,00 (уш.с., 1H)
30		277,2	278	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,00 (кв., $J=7,7$ Гц, 3H), 1,19-1,38 (м, 2H), 1,50 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 2,23 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,27-2,45 (м, 3H), 3,27 (уш.с., 2H), 3,56-3,73 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 5,71 (уш.с., 2H), 6,16-6,42 (м, 1H)
31		333,2	334	данные недоступны

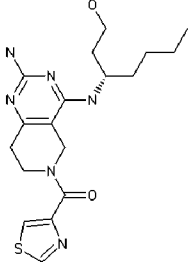
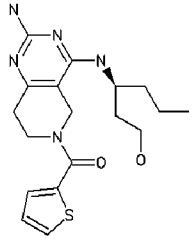
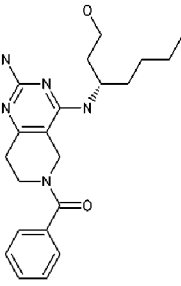
32		288,2	289	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,93 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 4H), 1,56 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 3,36 (кв., $J=6,2$ Гц, 2H), 3,63 (уш.с., 2H), 4,00 (с, 2H), 4,21 (уш.с., 2H), 5,44 (уш.с., 2H), 6,16 (уш.с., 1H)
33		331,1	332	данные недоступны
34		330,2	331	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,83-0,98 (м, 3H), 1,22-1,43 (м, 2H), 1,48-1,65 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,02-3,07 (м, 2H), 3,25-3,55 (м, 2H), 3,64-3,96 (м, 2H), 4,39 (уш.с., 2H), 5,42 (уш.с., 2H), 5,91-6,34 (м, 1H), 6,36-6,49 (м, 1H)

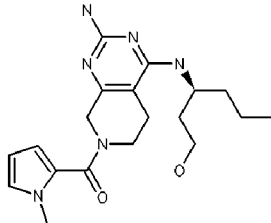
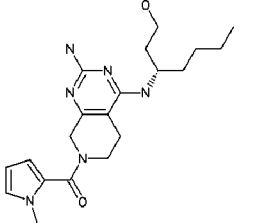
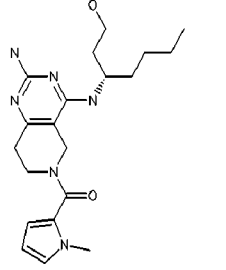
35		316,2	317	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,93 (с, 3H), 1,25-1,46 (м, 2H), 1,49-1,64 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 3,28-3,44 (м, 2H), 3,86-4,03 (м, 2H), 4,30-4,51 (м, 2H), 5,27-5,52 (м, 2H), 6,02-6,25 (м, 1H), 8,39-8,44 (м, 1H), 8,46-8,50 (м, 1H)
36		316,2	317	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,94 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,37 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,57 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 3,37 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,98 (уш.с., 2H), 4,52 (уш.с., 2H), 5,42 (уш.с., 2H), 5,97-6,14 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,50 (с, 1H)
37		376,2	377	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,82 (д, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,11-1,31 (м, 2H), 1,34-1,55 (м, 2H), 2,07-2,17 (м, 1H), 3,16-3,21 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 1H), 3,87-4,01 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 5,43-5,58 (м, 1H), 5,69-5,80 (м, 2H), 6,11-6,26 (м, 1H), 7,54-7,69 (м, 1H), 7,71-7,91 (м, 1H), 7,72-7,82 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,97-8,06 (м, 1H), 8,37-8,53 (м, 1H)

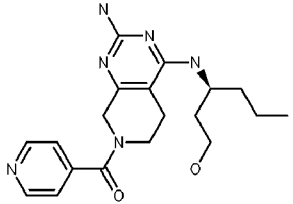
38		330,2	331	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ чнм 0,92 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,24-1,43 (м, 2H), 1,55 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,40 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,35 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,84 (уш.с., 2H), 4,38 (с, 2H), 5,42 (уш.с., 2H), 5,95-6,19 (м, 1H), 6,42 (с, 1H)
39		369,2	370	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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	^1H 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., 2 H), 5,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 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- <i>d</i> 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.

Анализы 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 минуты, 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 NF- κ B-люцифераза. В одном

примере при экспрессирующем конструкте TLR 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 глутамин). Для трансфекции клеток в 10 см чашках клетки отслаивали трипсином-EDTA, трансфицировали смесью CMV-TLR7 или плазмиды TLR8 (750 нг), плазмиды NF κ B-люцифераза (375 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 24 часа при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Далее трансфицированные клетки отслаивали трипсином-EDTA, промывали в PBS и ресуспендировали в среде до плотности $1,67 \times 10^5$ клеток/мл. Тридцать микролитров клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 10 мкл соединения в 4% ДМСО. После 6 часов 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 ultraNTS (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 ($1,67 \times 10^5$ клеток/мл), в 384-луночных планшетах. Жизнеспособность клеток измеряли после 6 часов инкубирования при 37°C, 5% CO₂, путем добавления 15 мкл ATP lite (Perkin Elmer) на лунку и считывания показаний устройством для считывания микропланшетов ViewLux ultraNTS (Perkin Elmer).

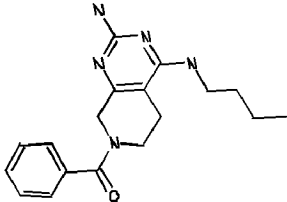
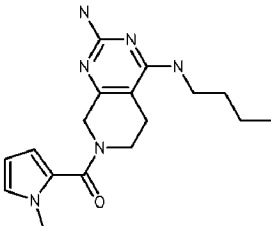
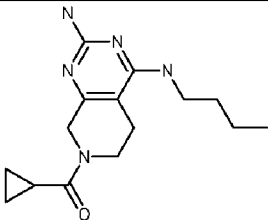
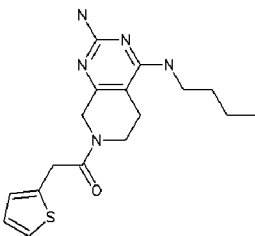
Данные указывали как CC_{50} .

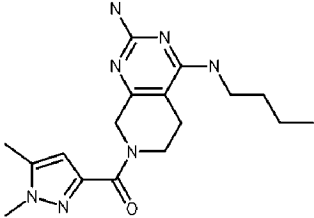
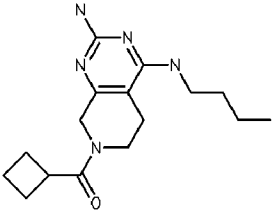
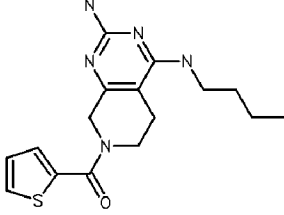
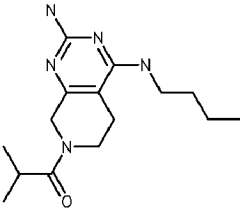
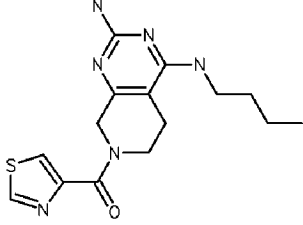
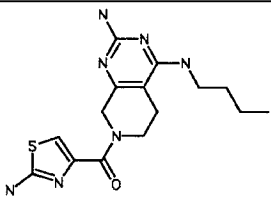
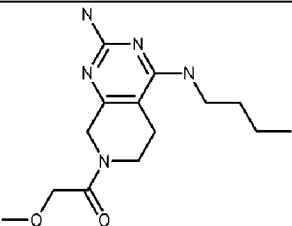
Биологическая активность соединений формулы (I). Все соединения показали $CC_{50} > 24$ мкМ в ТОХ-анализе НЕК293, описанном выше.

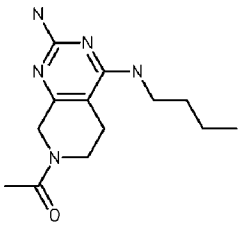
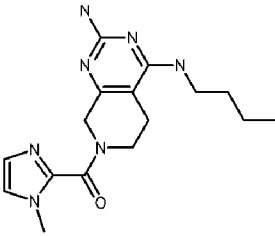
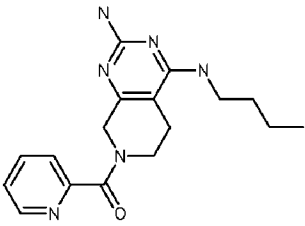
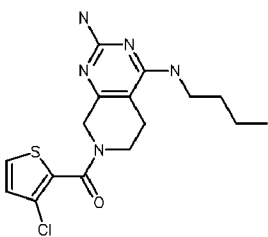
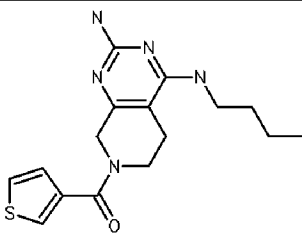
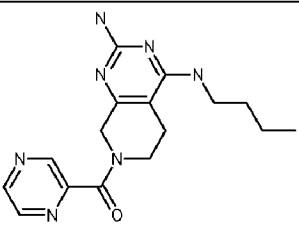
Таблица 2. Биологическая активность соединений формулы (I)

В таблице II А представлены соединения, где $A = NCOR^2$, тогда как в таблице II В представлены соединения, где $B = NCOR^4$, а таблица II С содержит оба соединения с позиционной изомерией.

Таблица II А

#	Структура	TLR7 человека (ЛЕС, мкМ)	TLR8 человека (ЛЕС, 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

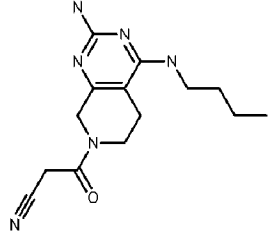
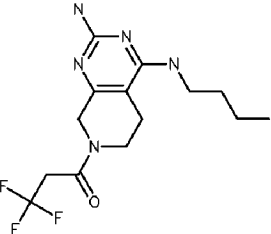
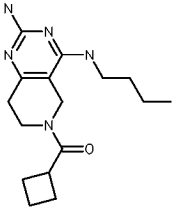
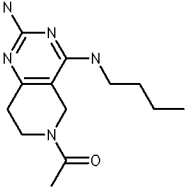
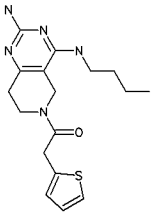
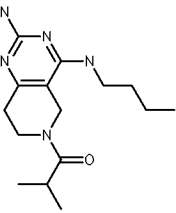
23		11,62	2,67
24		12,93	2,29

Таблица II В

#	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

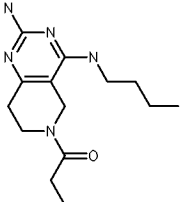
8		2, 34	0, 40
---	---	-------	-------

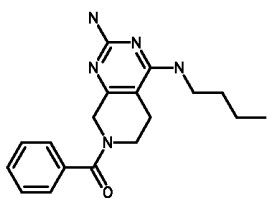
Таблица II С

#	TLR7 человека (ЛЕС, мкМ)	TLR8 человека (ЛЕС, мкМ)	РВМС-IFNα (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

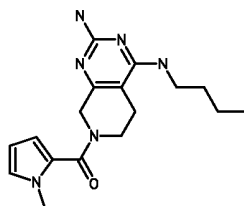
42	2,2	2,1	0,2
43	0,1	0,7	0,04
44	1,0	6,6	0,2
45	0,2	1,7	0,2
46	0,6	3,5	0,2
47	0,2	1,1	0,2
48	1,2	3,9	0,3
49	2,7	4,0	0,3
50	1,7	3,9	0,3
51	0,5	0,4	0,1
52	12,1	15	Данные недоступны

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

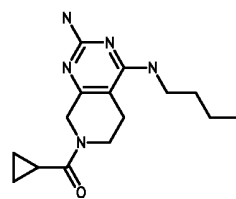
1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



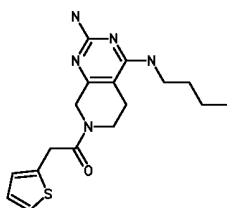
/



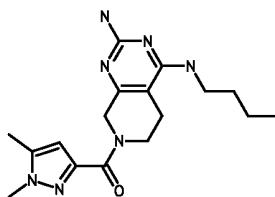
/



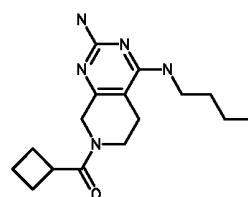
/



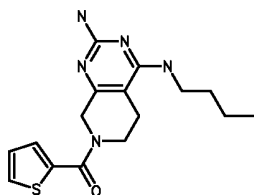
/



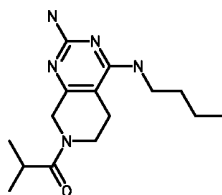
/



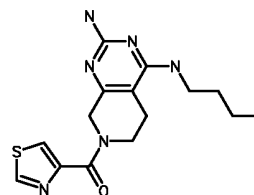
/



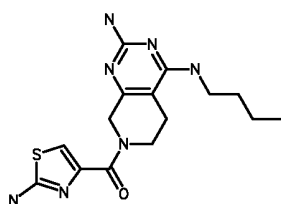
/



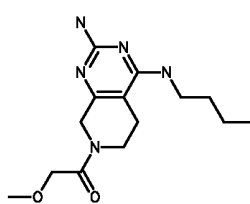
/



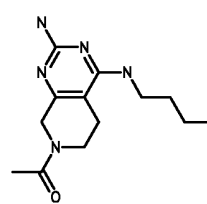
/



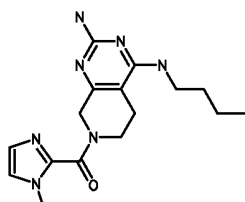
/



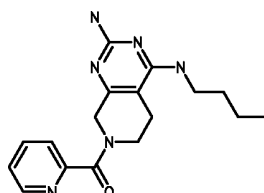
/



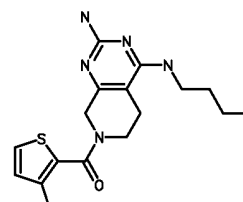
/



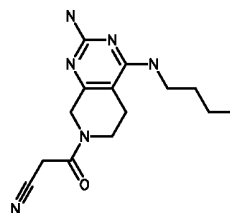
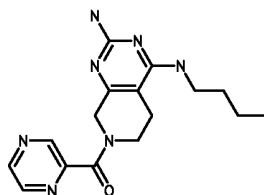
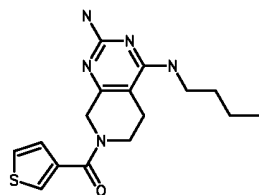
/

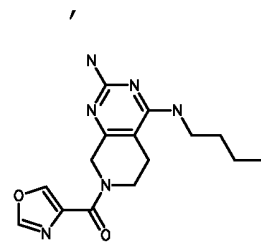
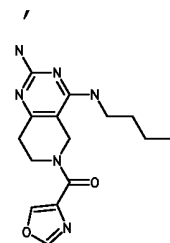
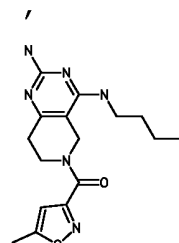
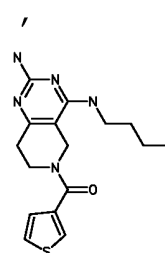
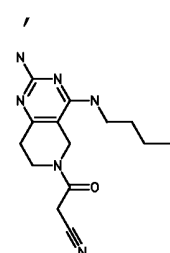
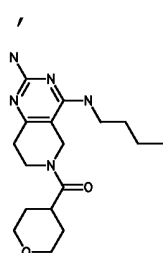
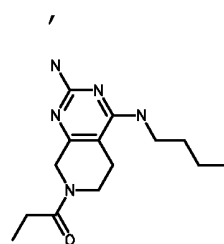
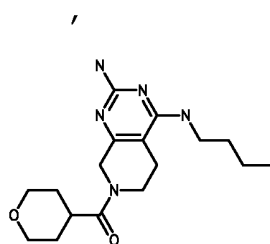
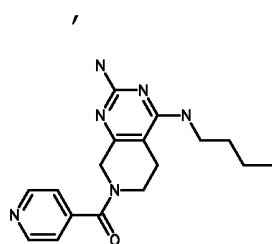
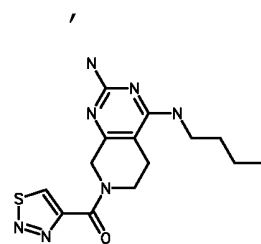
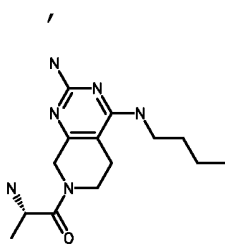
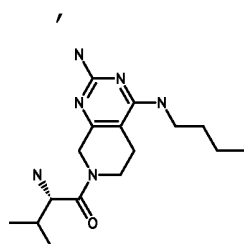
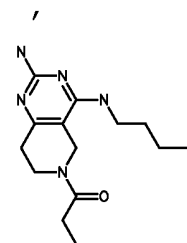
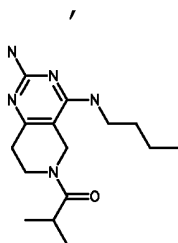
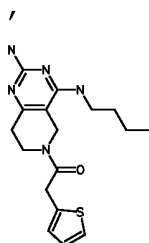
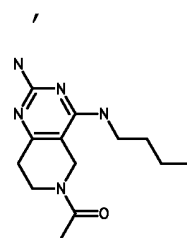
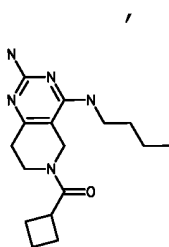
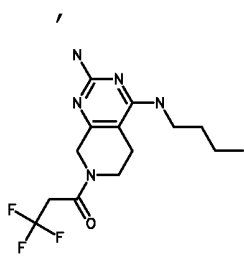


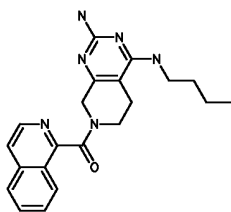
/



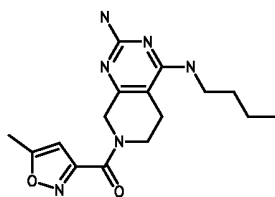
/



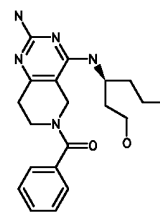




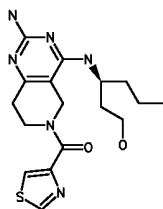
/



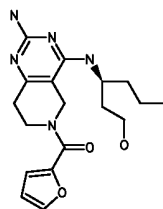
/



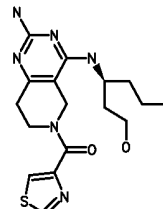
/



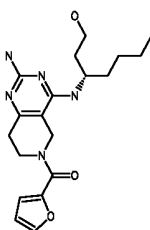
/



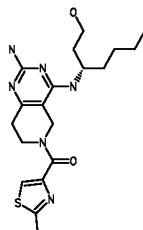
/



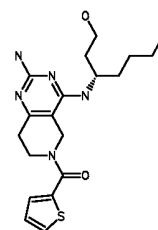
/



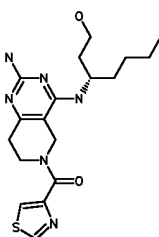
/



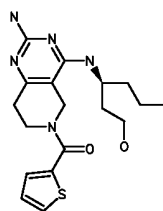
/



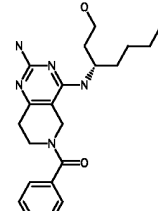
/



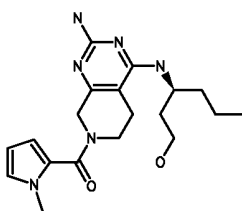
/



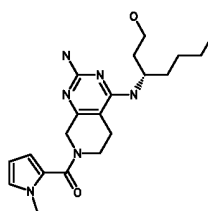
/



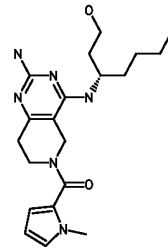
/



/

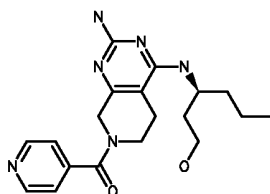


/



/

, 11



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и/или толл-подобного рецептора 8 (TLR8), содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой разбавитель или носитель.

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

5. Применение фармацевтической композиции по п.2 или 3 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

6. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

7. Применение фармацевтической композиции по п.2 или 3 для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference TIP0263 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2013/052372	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07/02/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 08/02/2012
Applicant JANSSEN R&D IRELAND		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

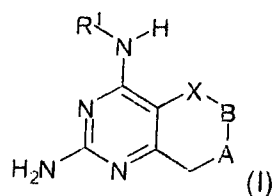
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2013/052372

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention relates to piperidino-pyrimidine derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions, and their use in treating viral infections.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/052372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P31/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/067081 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO [JP]; BENNETT NICHOL) 28 May 2009 (2009-05-28) cited in the application the whole document, in particular claims 1-4,16,17; page 2, lines 28-30; e.g. example 1	1-10
Y	EP 1 110 951 A1 (SUMITOMO PHARMA [JP]) 27 June 2001 (2001-06-27) the whole document, in particular claims 1,11; page 2, lines 12-14; page 3, lines 6-37; the examples, e.g. examples 16-20; the abstract ----- -/-	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2013

Date of mailing of the international search report

17/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hanisch, Inken

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/052372

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 552 842 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) the whole document, in particular claims 1,2,28,29,42; e.g. examples 2-4,3-3,5-3,5-5,5-6,5-39,12-15; the abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/052372

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009067081	A1	28-05-2009	AR 069412 A1 20-01-2010
		AU 2008326863 A1 28-05-2009	
		CA 2704214 A1 28-05-2009	
		CN 101925584 A 22-12-2010	
		CO 6270324 A2 20-04-2011	
		CR 11451 A 05-10-2010	
		DK 2222648 T3 18-03-2013	
		DO P2010000153 A 15-07-2010	
		EA 201000830 A1 28-02-2011	
		EC SP10010294 A 30-07-2010	
		EP 2222648 A1 01-09-2010	
		HR P20130174 T1 31-03-2013	
		JP 2011504497 A 10-02-2011	
		KR 20100095610 A 31-08-2010	
		NZ 585313 A 27-04-2012	
		PE 12362009 A1 16-09-2009	
		TW 200927123 A 01-07-2009	
		US 2009209524 A1 20-08-2009	
		US 2013045955 A1 21-02-2013	
		UY 31481 A1 17-07-2009	
		WO 2009067081 A1 28-05-2009	
EP 1110951	A1	27-06-2001	AT 267175 T 15-06-2004
		CA 2341707 A1 09-03-2000	
		DE 69917469 D1 24-06-2004	
		DE 69917469 T2 12-05-2005	
		EP 1110951 A1 27-06-2001	
		ES 2221414 T3 16-12-2004	
		JP 4497340 B2 07-07-2010	
		US 6458798 B1 01-10-2002	
		US 2003105323 A1 05-06-2003	
		WO 0012487 A1 09-03-2000	
EP 1552842	A1	13-07-2005	AU 2003242252 A1 22-12-2003
		EP 1552842 A1 13-07-2005	
		US 2007037834 A1 15-02-2007	
		WO 03104230 A1 18-12-2003	