

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039373

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.19

(21) Номер заявки
201992133

(22) Дата подачи заявки
2013.02.07

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

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНО-ПИРИМИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЙ

(31) 12154474.6

(32) 2012.02.08

(33) EP

(43) 2020.02.29

(62) 201491486; 2013.02.07

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

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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, фармацевтическим композициям на их основе и их применению для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и/или толл-подобного рецептора 8 (TLR8).

B1

039373

039373

B1

Настоящее изобретение относится к производным пиперидино-пиримидина, фармацевтическим композициям на их основе и их применению для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и/или толл-подобного рецептора 8 (TLR8).

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.

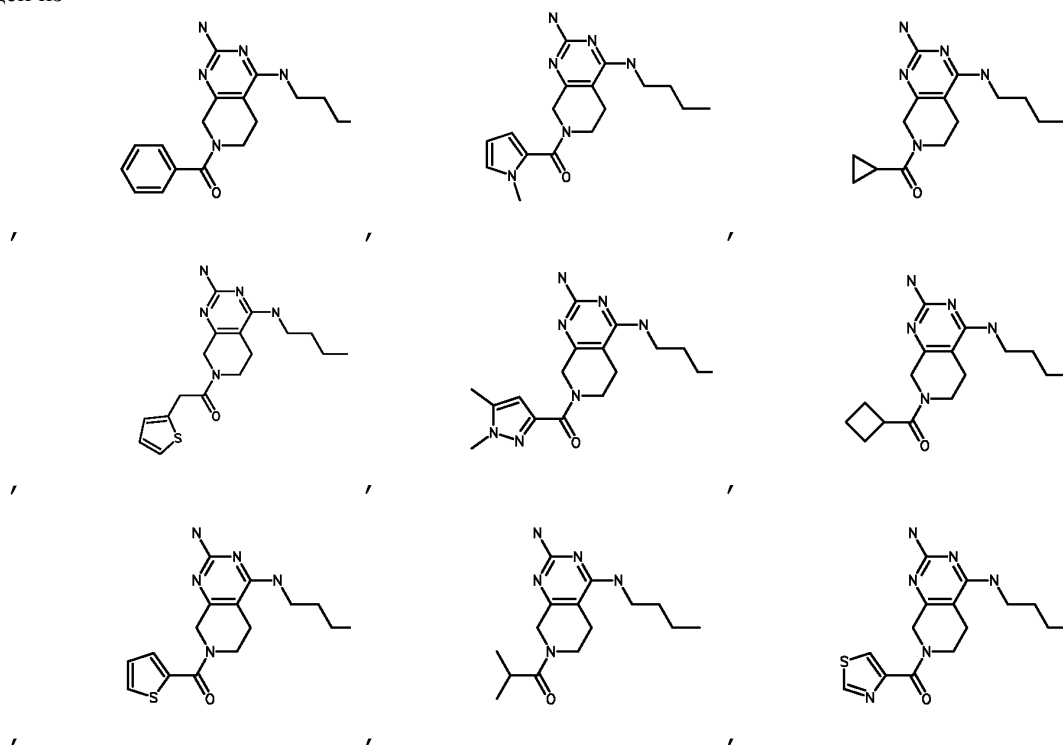
Установлено, что большинство видов млекопитающих имеют от десяти до пятнадцати типов толл-подобных рецепторов. В общей сложности у человека и мышей выявили тринадцать TLR (под названием TLR1-TLR13), а у других видов млекопитающих обнаружили эквивалентные формы многих из них. Тем не менее, эквиваленты 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.

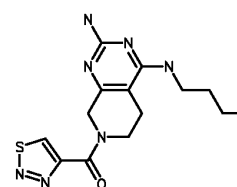
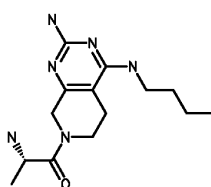
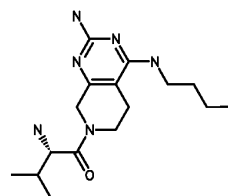
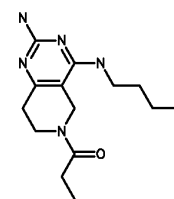
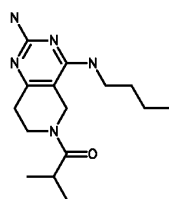
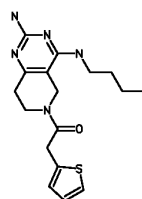
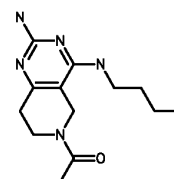
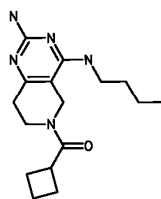
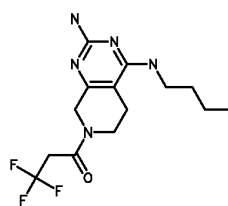
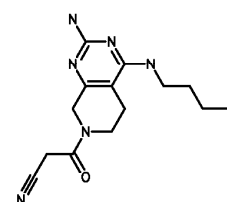
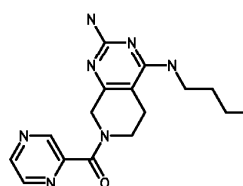
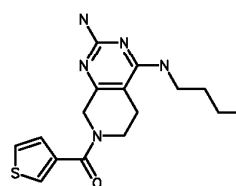
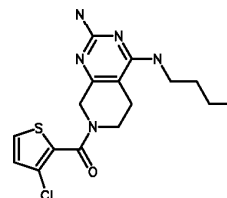
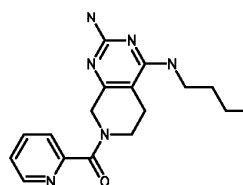
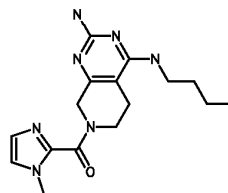
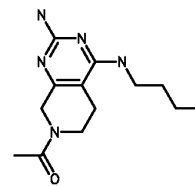
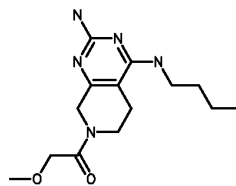
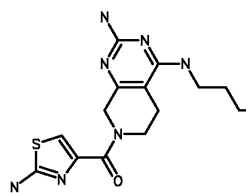
Для детального обзора толл-подобных рецепторов см. следующие журнальные статьи. Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., и Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, p512-520, 2004.

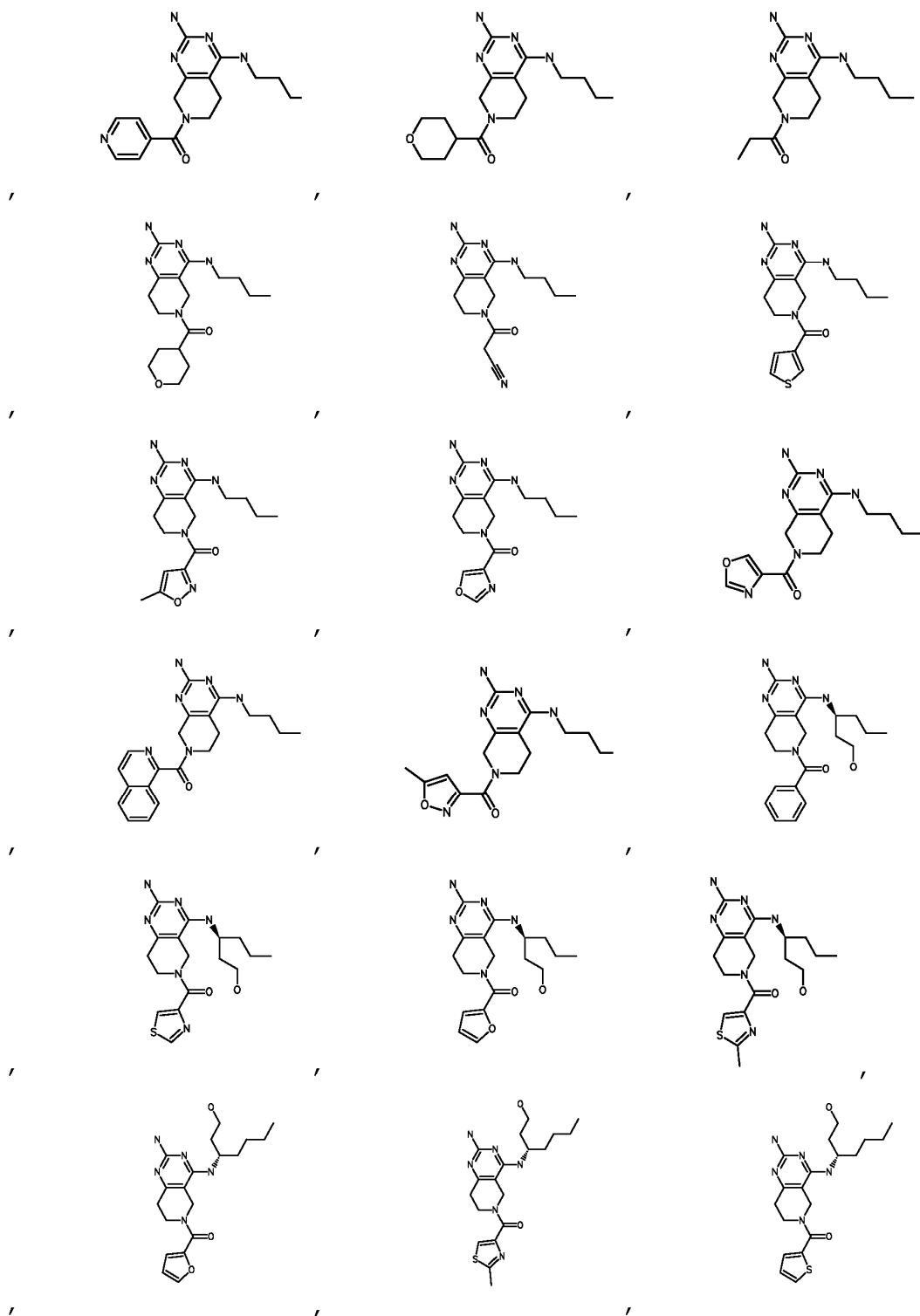
Ранее были описаны соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, такие как производные пурина в WO 2006/117670, производные аденина в WO 98/01448 и WO 99/28321 и пиримидины в WO 2009/067081.

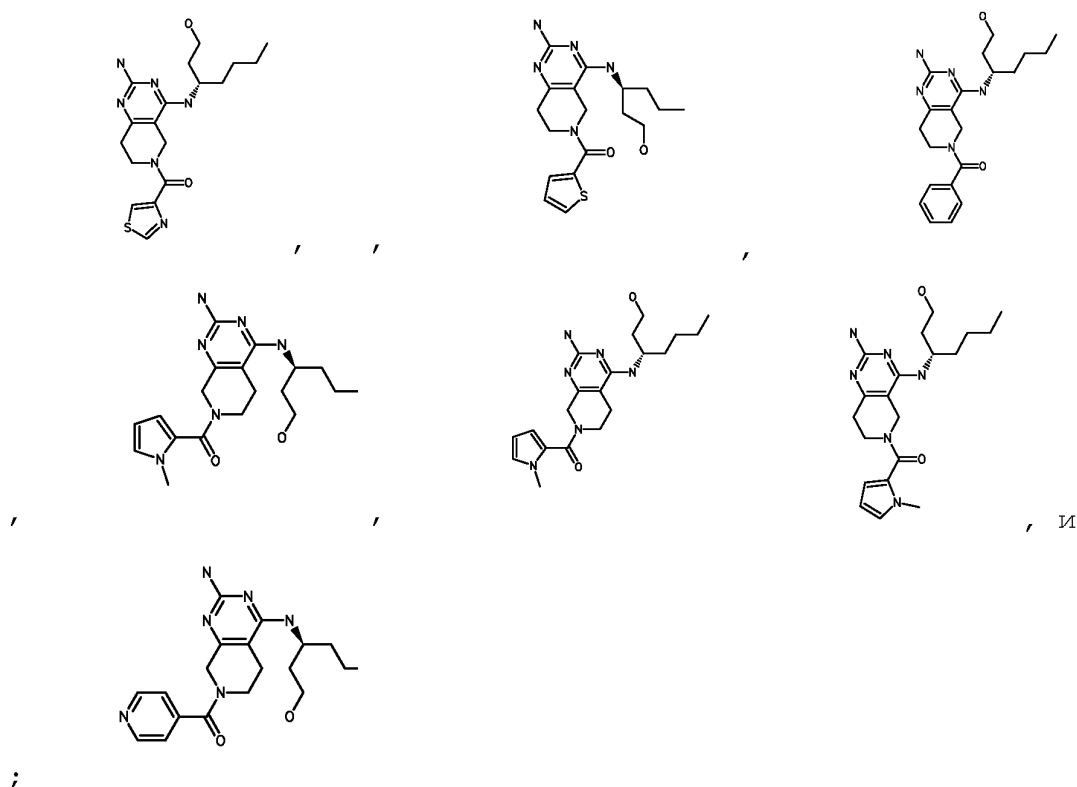
Тем не менее, существует острая потребность в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью, более высокой эффективностью, более высокой метаболической стабильностью, а также улучшенным профилем безопасности (например, пониженный риск CVS) по сравнению с соединениями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

В соответствии с настоящим изобретением обеспечивается соединение, выбранное из группы, состоящей из









или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобного рецептора 7 (TLR7) и/или толл-подобного рецептора 8 (TLR8), содержащей указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

В предпочтительном варианте фармацевтически приемлемый наполнитель представляет собой разбавитель или носитель.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению указанной выше фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция толл-подобных рецепторов (TLR).

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению указанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению указанной выше фармацевтической композиции для лечения нарушения, в которое вовлечена модуляция TLR7 и/или TLR8.

Фармацевтически приемлемые соли перечисленных выше соединений 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 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 (соединений) 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 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.

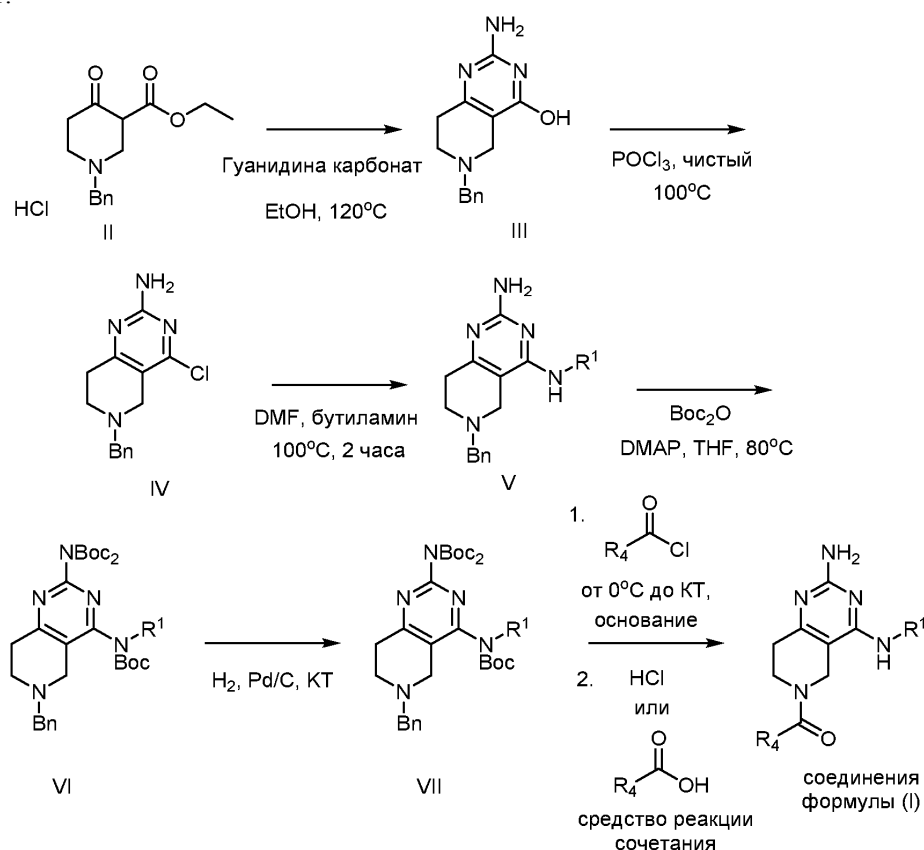
Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных 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, 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 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

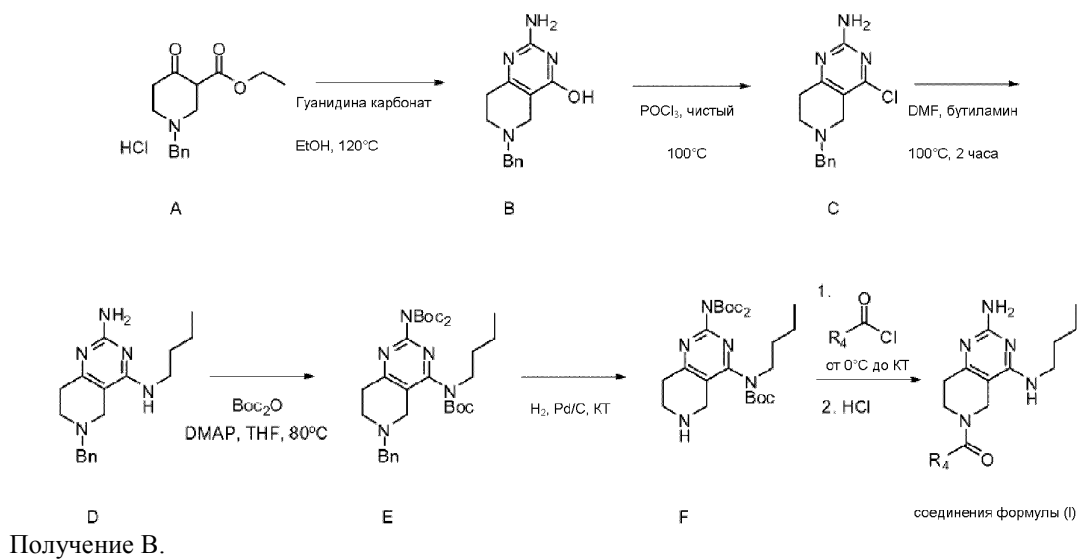
Схема 1.



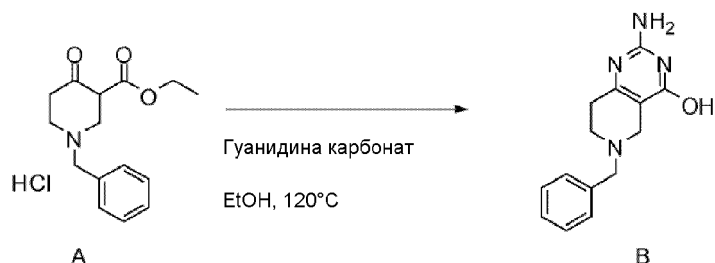
Соединения формулы (I), где В представляет собой NCOR⁴, получали согласно схеме 1. При получении III обнаружили, что гуанидина карбонат можно использовать с основанием или без основания (например, натрия этоксид) в спиртовом растворителе, таком как этанол. Хлорирование гидроксипиридинового кольца для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

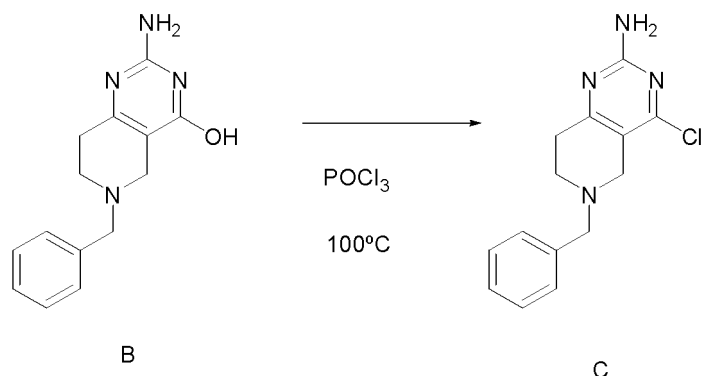


Суспензию А (19,5 г, 68,7 ммоль) и гуанидина карбоната (19,5 г, 41,23 ммоль) в этаноле (170 мл) нагревали в течение 16 ч при 120°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, восстанавливали в ацетонитриле, где неочищенный продукт осаждали, и отделяли с помощью фильтрации. Твердое вещество использовали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

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-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⁺].

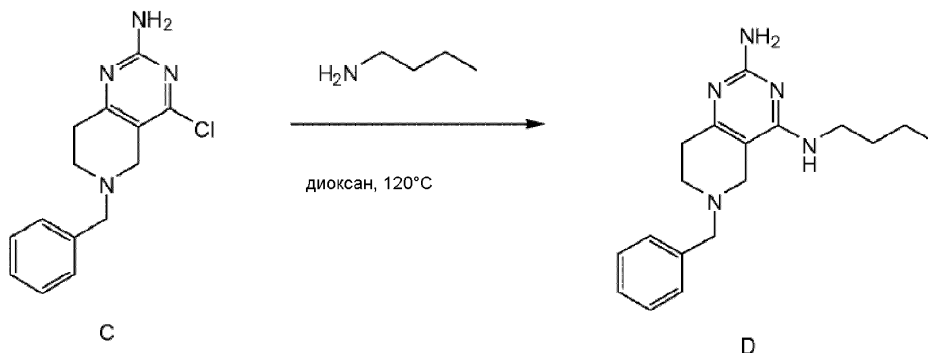
Получение С.



Раствор В (8,2 г, 32 ммоль) в фосфориликсихлориде (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.

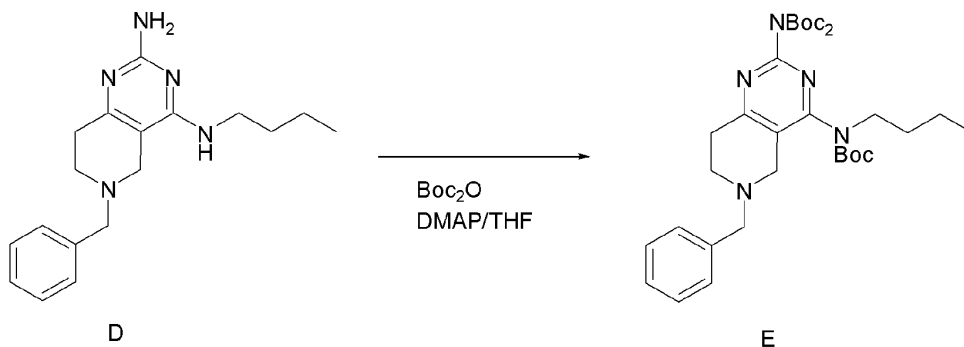


Раствор C (2,78 г, 10,12 ммоль) в диоксане (25 мл) и н-бутиламине (1,5 мл, 15,2 ммоль) нагревали в течение 16 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

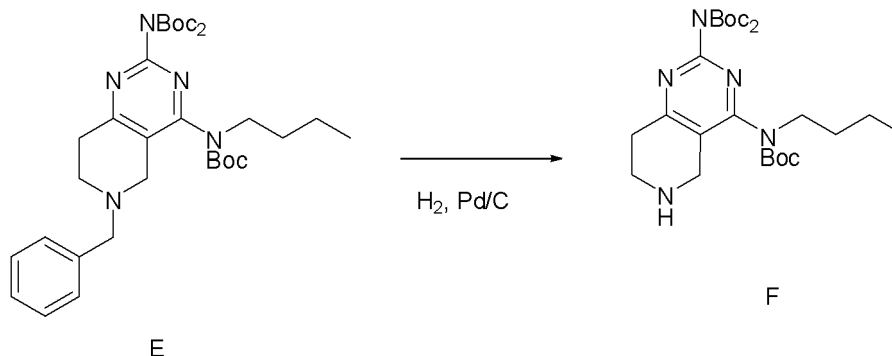
Получение E.



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

Получение F.

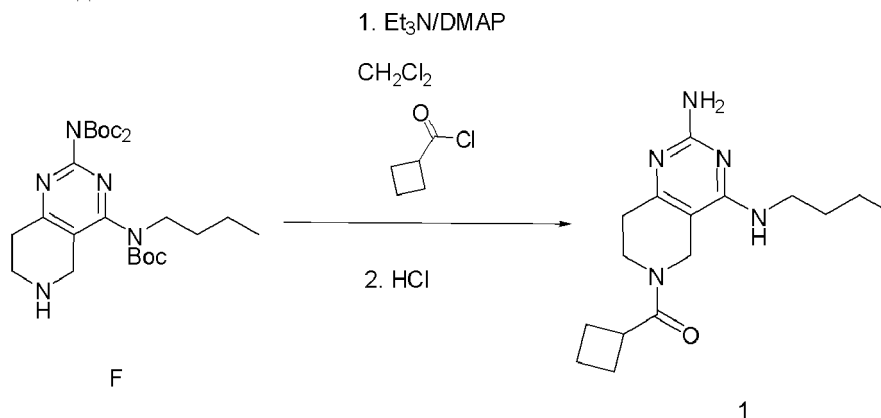


К раствору E (0,711 г, 1,16 ммоль) этанола (6 мл) добавляли 0,2 вес./вес. эквивалента Pd/C (10%, влажный) (71 мг). Флакон запаивали; воздух удаляли при помощи вакуума. Флакон оснащали баллоном, наполненным газообразным водородом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Получение соединения 1.

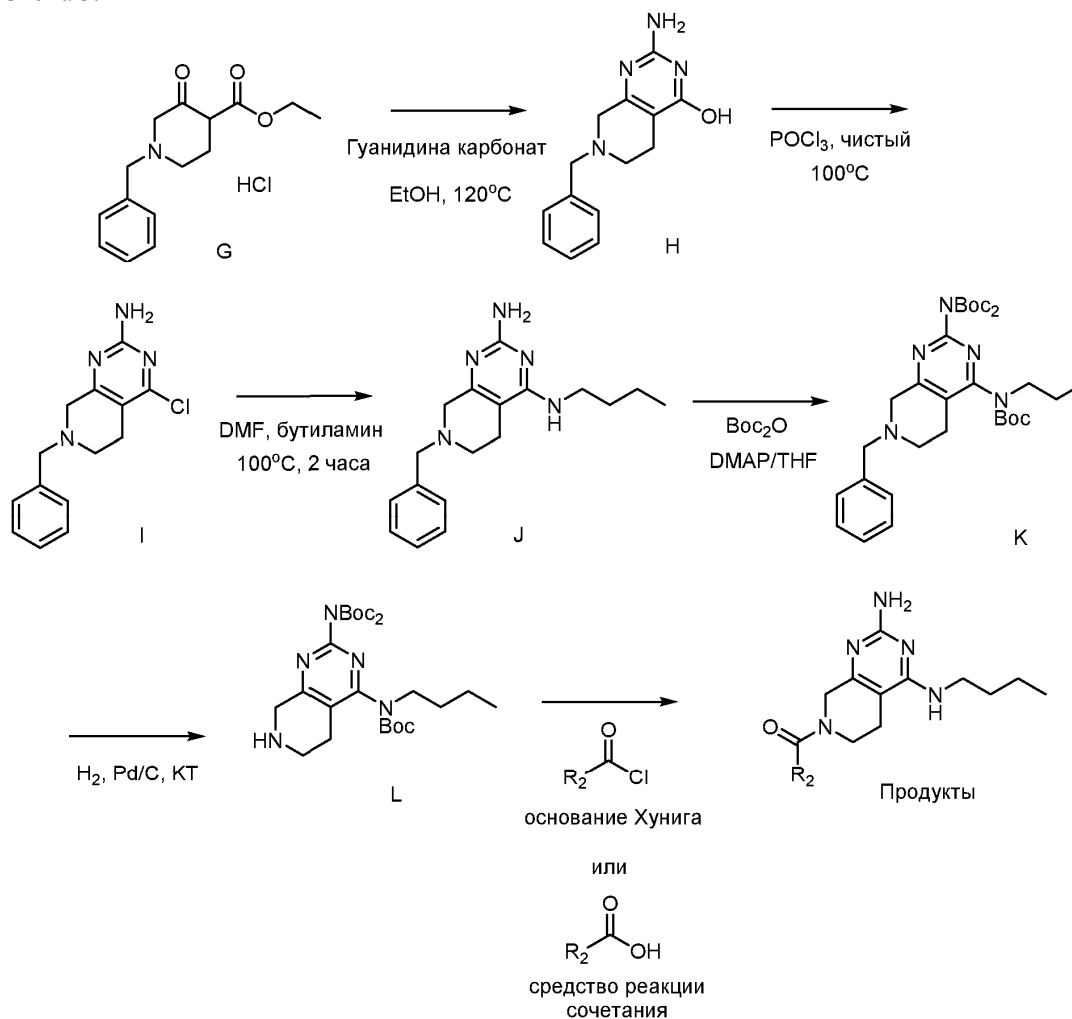


К смеси F (100 мг, 0,191 ммоль), DMAP (2 мг, 0,019 ммоль) и Et₃N (0,081 мл, 0,576 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли циклобутанкарбонилхлорид (25 мг, 0,21 ммоль) при 0°C. Смеси позволяли достичь комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 ч. Добавляли HCl (1 н, 1 мл) и перемешивали реакционную 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 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.

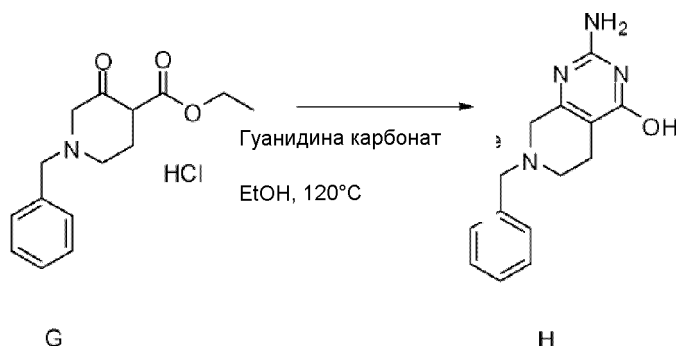
МС масса/заряд: 304 [M+H⁺].

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

Схема 3.



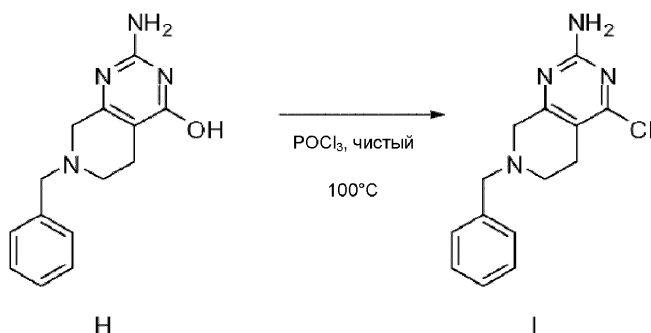
Получение Н.



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 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 $[M+H]^+$.

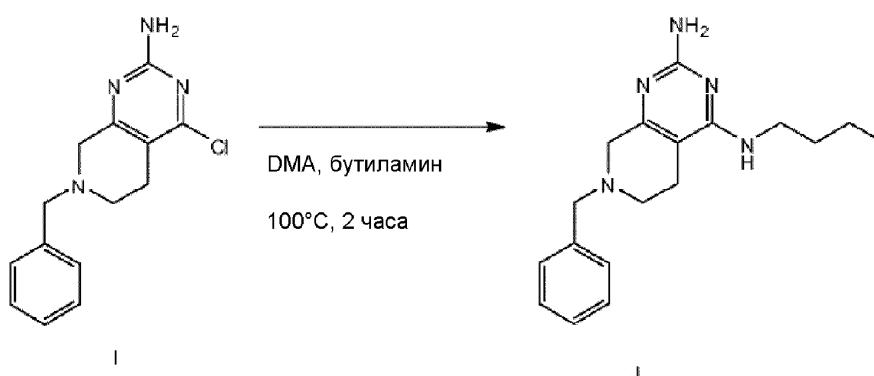
Получение I.



Раствор H (6 г, 23,4 ммоль) в фосфорилилхлориде (POCl_3) (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 NaHCO_3 (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.

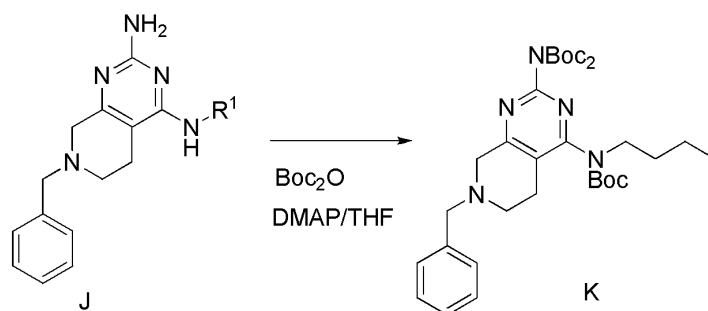


Раствор I (2,78 г, 10,12 ммоль) в DMA (25 мл) и n-бутиламине (1,5 мл, 15,2 ммоль) нагревали в течение 16 ч при 120°C . После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 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 $[M+H]^+$.

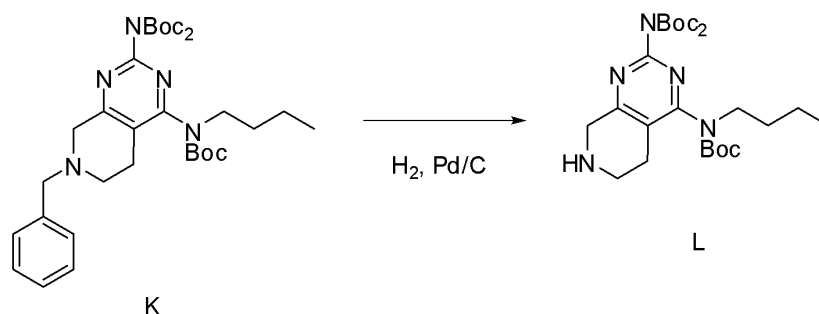
Получение К.



Раствор J (3 г, 9,63 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonата (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 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⁺].

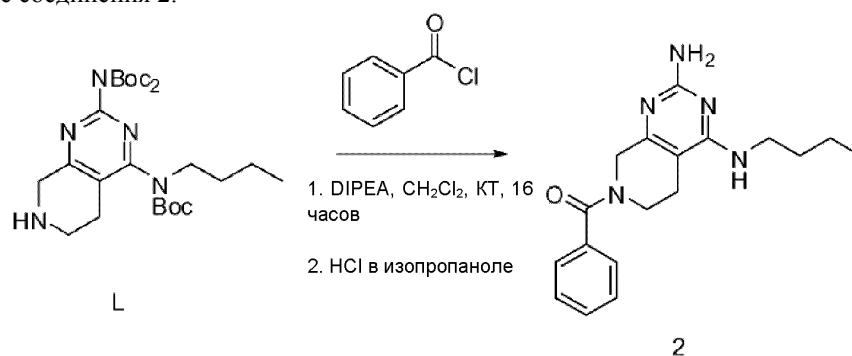
Получение L.



К раствору K (0,711 г, 1,16 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 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.

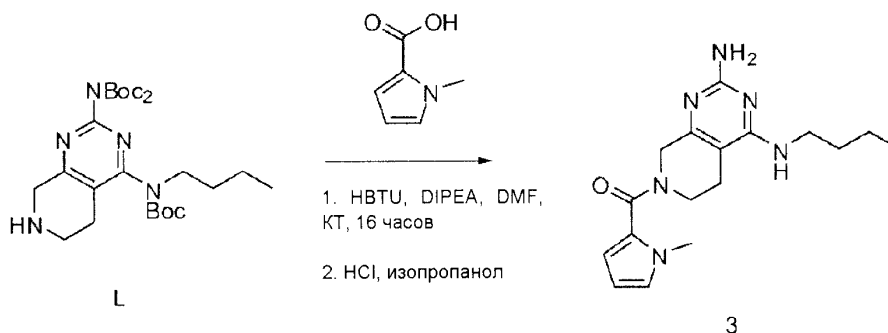
МС масса/заряд: 523 [M+H⁺].

Получение соединения 2.



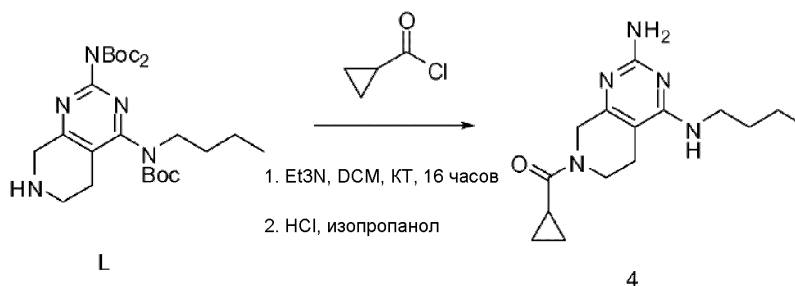
К раствору L (100 мг, 0,191 ммоль) добавляли Et₃N (58 мг, 0,58 ммоль), бензоилхлорид (30 мг, 0,211 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DMAP (2 мг, 0,019 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К нему добавляли NaHCO₃ (нас. вод., 10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 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, *vos*-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 ч. К нему добавляли NaHCO_3 (нас, вод., 10 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 дихлорметана/3% метанола в градиенте дихлорметана. С очищенного, вос-защищенного продукта снимали защиту путем добавления HCl в изoproпанол.

Получение соединения 4.



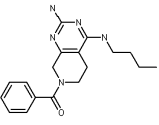
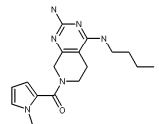
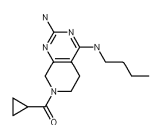
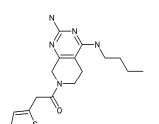
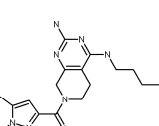
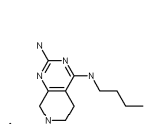
К перемешиваемому раствору L (110 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (60 мг, 0,6 ммоль), DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (24 мг, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К нему добавляли NaHCO_3 (нас, вод., 50 мл) и смесь экстрагировали 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 изoproпанол.

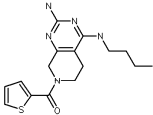
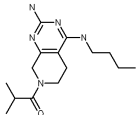
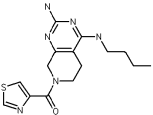
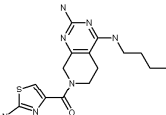
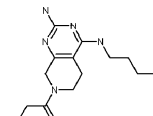
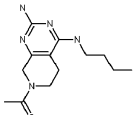
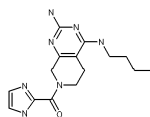
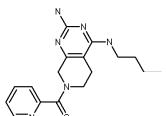
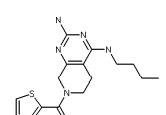
Таблица 1. Соединения формулы (I).

Продукты получали с помощью одного из способов, описанных выше.

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

Таблица I А

#	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- <i>d</i> 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- <i>d</i> 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- <i>d</i> 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- <i>d</i> 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- <i>d</i> 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- <i>d</i>) 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- <i>d</i> 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- <i>d</i> 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- <i>d</i>) 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)

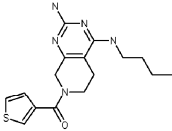
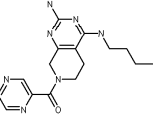
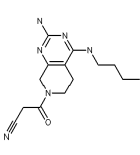
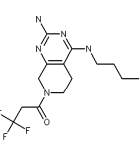
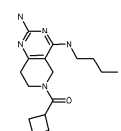
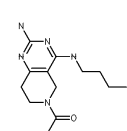
21		331,15	332	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ чнм 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,34-1,48 (м, 2H), 1,51-1,66 (м, 2H), 1,98 (уш.с., 2H), 2,41 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,36-3,51 (м, 2H), 3,76-4,11 (м, 2H), 4,49 (уш.с., 2H), 4,66 (уш.с., 1H), 7,23 (дд, J=4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=2,9, 1,2 Гц, 1H)
22		327,18	328	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, 7,3 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- <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	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)

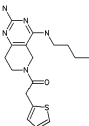
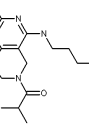
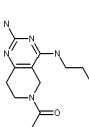
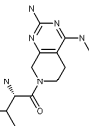
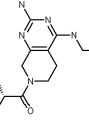
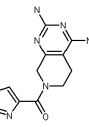
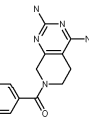
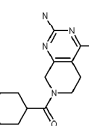
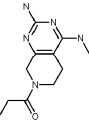
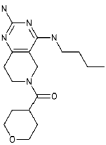
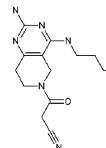
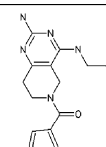
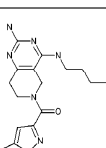
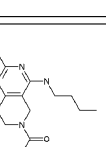
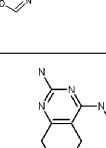
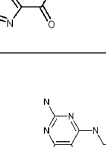
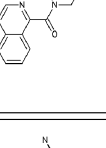
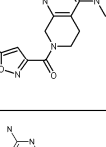
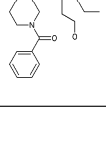
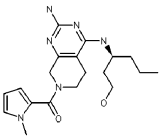
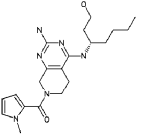
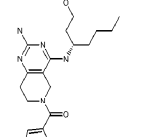
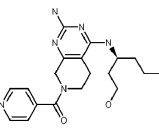
6		345,16	346	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,90 (м, J=6,6 Гц, 3H), 1,18-1,37 (м, 2H), 1,44-1,59 (м, 2H), 2,32-2,40 (м, 2H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,61-3,76 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,16-4,34 (м, 2H), 5,61-5,78 (м, 2H), 6,24-6,45 (м, 1H), 6,85-7,03 (м, 2H), 7,30-7,46 (м, 1H)
7		291,21	292	¹ H 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 I C

#	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- <i>d</i> 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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,93 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 4H), 1,56 (кв., <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 3,36 (кв., <i>J</i> =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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,94 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H), 1,37 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 1,57 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 3,37 (д, <i>J</i> =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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,82 (д, <i>J</i> =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	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,92 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,24-1,43 (м, 2H), 1,55 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,40 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 3,35 (д, <i>J</i> =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- <i>d</i> 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- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,91 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,23-1,42 (м, 2H), 1,54 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 2H), 1,66-1,76 (м, 2H), 2,57 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,49 (уш.с., 2H), 3,86 (д, <i>J</i> =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, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 9,15 (д, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H)

41		359,2	360	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,92 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,17-1,41 (м, 2H), 1,57 (дт, <i>J</i> =14,2, 7,0 Гц, 2H), 1,66-1,82 (м, 2H), 2,60 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,24 (уш.с., 1H), 3,51 (уш.с., 2H), 3,89 (т, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 4,13 (уш.с., 1H), 4,43 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,84 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,64 (дд, <i>J</i> =3,2, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (д, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 7,71-7,91 (м, 1H)
42		390,2	391	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,89 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H), 1,12 (т, <i>J</i> =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., <i>J</i> =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, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H)
43		373,2	374	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,85 (т, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H), 1,25 (д, <i>J</i> =4,1 Гц, 4H), 1,43-1,77 (м, 4H), 2,57 (уш.с., 2H), 3,40 (кв, <i>J</i> =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, <i>J</i> =3,4, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> =3,3 Гц, 1H), 7,86 (д, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H)
44		404,2	405	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,88 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 3H), 1,31 (уш.с., 4H), 1,46-1,62 (м, 2H), 1,69 (дт, <i>J</i> =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, <i>J</i> =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, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H)
45		389,2	390	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,87 (т, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H), 1,29 (д, <i>J</i> =3,3 Гц, 4H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,63-1,79 (м, 2H), 2,58 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,47 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 3,84 (кв, <i>J</i> =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, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,14 (т, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 1H), 7,72 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H)
46		390,2	391	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,80 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H), 1,11-1,30 (м, 3H), 1,48 (уш.с., 2H), 1,56-1,69 (м, 2H), 2,48 (т, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 3,13 (д, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 3,39 (д, <i>J</i> =5,1 Гц, 2H), 3,76 (д, <i>J</i> =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, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 9,05 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H)
47		375,2	376	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> 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- <i>d</i> ₆) δ чнм 0,87 (т, <i>J</i> =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.

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 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 NF-κB-люцифераза. В одном примере при экспрессирующем конструкте TLR7 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-κB-люциферазы (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 плот-

ности $1,67 \times 10^5$ 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 ($1,67 \times 10^5$ 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.

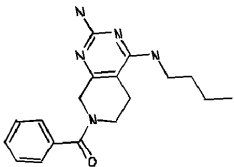
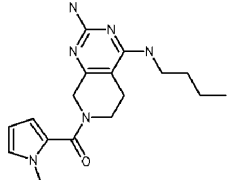
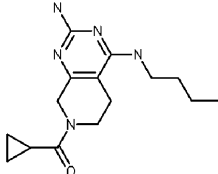
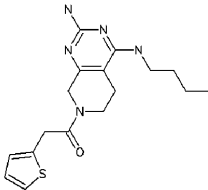
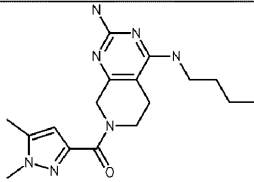
Биологическая активность соединений формулы (I).

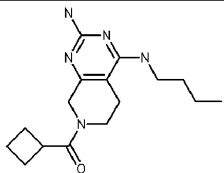
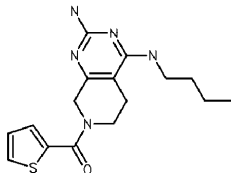
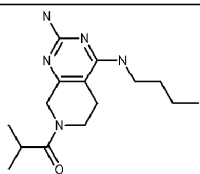
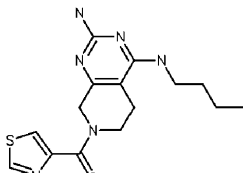
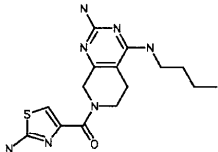
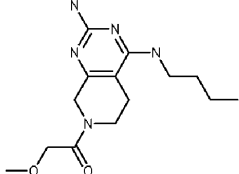
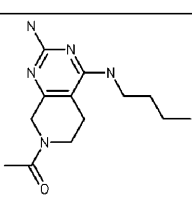
Все соединения показали CC₅₀>24 мкМ в ТОХ-анализе НЕК293, описанном выше.

Таблица 2. Биологическая активность соединений формулы (I).

В табл. II А представлены соединения, где A=NCOR², тогда как в табл. II В представлены соединения, где B=NCOR⁴, а табл. II С содержит оба соединения с позиционной изомерией.

Таблица II А

#	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

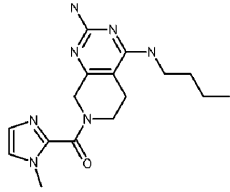
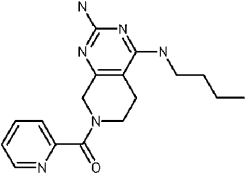
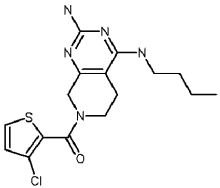
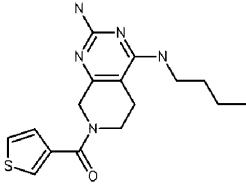
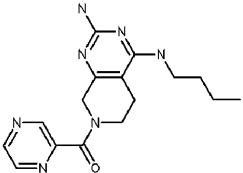
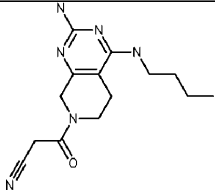
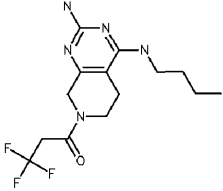
18		6,16	0,96
19		6,59	0,83
20		7,15	0,68
21		8,13	1,85
22		9,35	1,37
23		11,62	2,67
24		12,93	2,29

Таблица II В

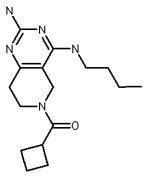
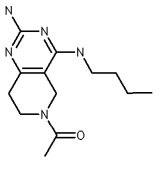
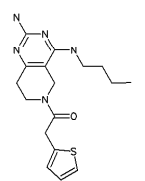
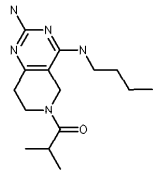
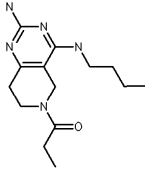
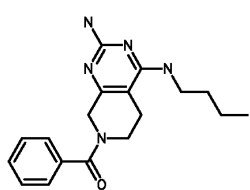
#	Структура	TLR7 человека (LEC, мкМ)	TLR8 человека (LEC, мкМ)
1		0,83	0,32
5		4,90	0,50
6		3,45	0,88
7		8,13	1,62
8		2,34	0,40

Таблица II С

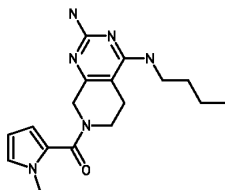
#	TLR7 человека (ЛЕС, мкМ)	TLR8 человека (ЛЕС, мкМ)	PBMC-IFNa (ЛЕС, мкМ)
25	20,0	1,8	1,1
26	16,8	2,1	0,6
27	>25	1,9	1,2
28	8,6	2,2	1,9
29	>25	7,5	8,7
30	5,0	0,5	0,5
31	7,7	0,6	1,3
32	7,1	0,6	0,9
33	0,3	0,2	0,2
34	0,8	0,4	0,2
35	0,7	0,2	0,2
36	4,7	0,9	0,6
37	7,2	1,7	1,8
38	5,2	0,8	0,6
39	2,5	4,2	0,5
40	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

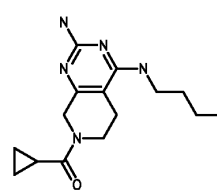
1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



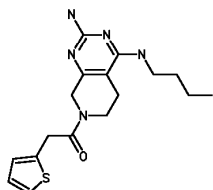
/



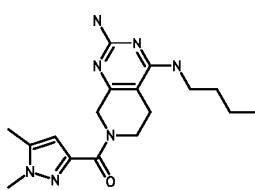
/



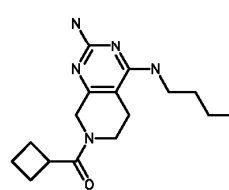
/



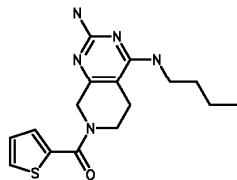
/



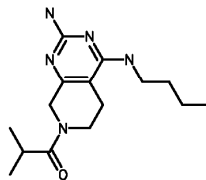
/



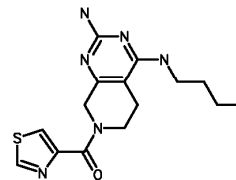
/



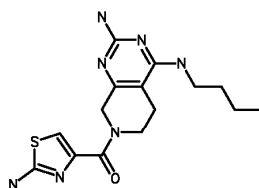
/



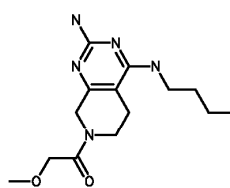
/



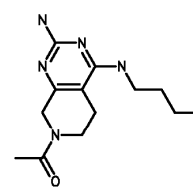
/



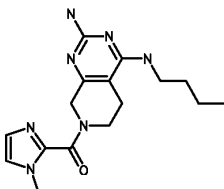
/



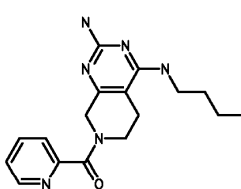
/



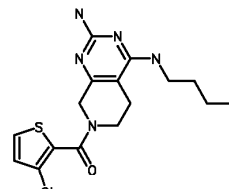
/



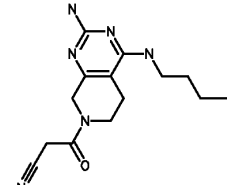
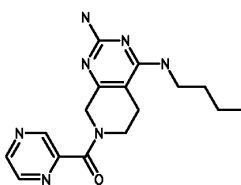
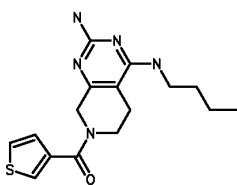
/

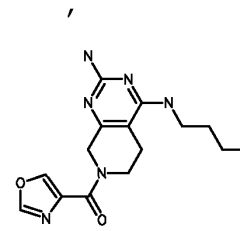
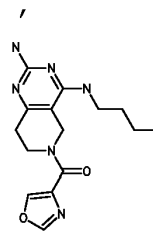
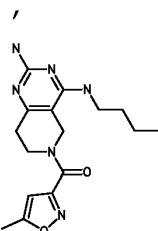
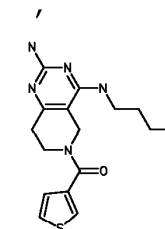
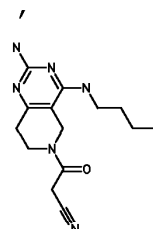
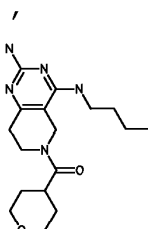
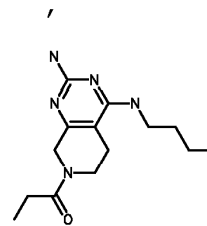
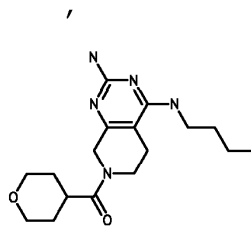
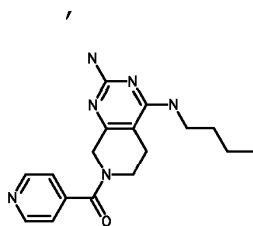
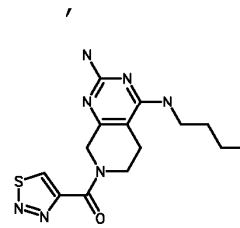
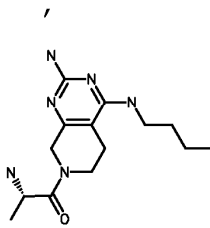
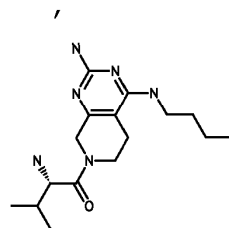
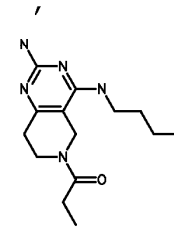
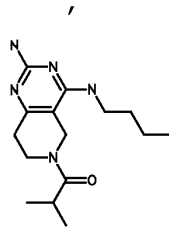
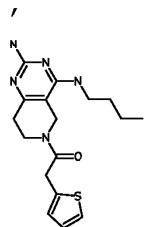
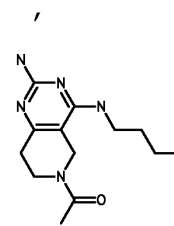
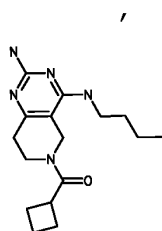
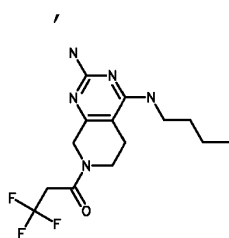


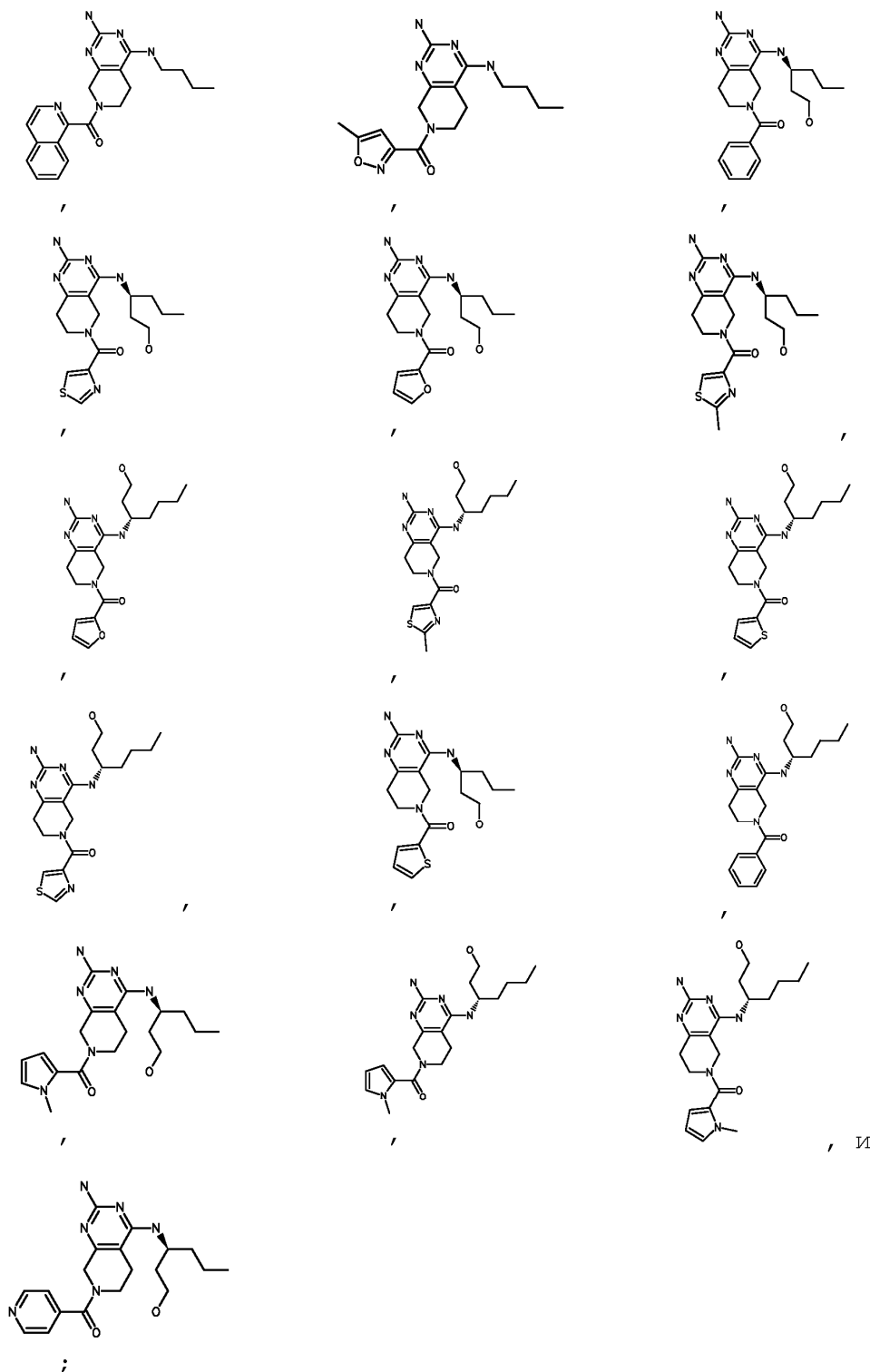
/



/







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 наруше-

ния, 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.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
