

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041413**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.21 | (51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) |
| (21) Номер заявки
202090472 | |
| (22) Дата подачи заявки
2016.03.02 | |

(54) **4,6-ДИАМИНОПИРИДО[3,2-d]ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ,
МОДУЛИРУЮЩИЕ TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 62/128,397; 62/250,403 | (56) WO-A1-2012156498 |
| (32) 2015.03.04; 2015.11.03 | WO-A1-2014076221 |
| (33) US | WO-A1-2008077649 |
| (43) 2020.06.30 | US-A1-2013029982 |
| (62) 201791782; 2016.03.02 | WO-A1-2013060881 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US) | |
| (72) Изобретатель:
Актудианакис Евангелос, Чин
Грегори, Макман Ричард Л., Метобо
Самуэль Е., Миш Майкл Р., Пюнь
Хьюн-Цзюн, Заблоцки Джефф (US) | |
| (74) Представитель:
Нилова М.И. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится в целом к соединениям, представляющим собой модуляторы toll-подобных рецепторов, таким как соединения диаминопиридо[3,2-d]пиримидина, и фармацевтическим композициям, которые, в частности, модулируют toll-подобные рецепторы (например, TLR-8), и способам их получения и применения.

B1

041413

041413
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/128397, поданной 4 марта 2015 г., и 62/250403, поданной 3 ноября 2015 г., обе из которых включены в настоящее описание во всей полноте для всех целей.

Область техники

Изобретение относится в целом к соединениям, представляющим собой модуляторы toll-подобных рецепторов, включая соединения диаминопиридо[3,2-d]пиримидина, и фармацевтическим композициям, которые, в частности, модулируют toll-подобные рецепторы (например, TLR-8), и способам их получения и применения.

Уровень техники

Семейство toll-подобных рецепторов (TLR) играет фундаментальную роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунитета. Toll-подобный рецептор 8 (TLR-8) преимущественно экспрессируется миелоидными иммунными клетками, и активация этого рецептора стимулирует широкий иммунологический ответ. Агонисты TLR-8 активируют миелоидные дендритные клетки, моноциты, дендритные клетки, полученные из моноцитов, и клетки Купфера, приводящие к выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин-18 (IL-18), интерлейкин-12 (IL-12) фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) и интерферон-гамма (IFN- γ). Такие агонисты также способствуют усилению экспрессии ко-стимулирующих молекул, таких как клетки CD8⁺, основные молекулы комплекса гистосовместимости (МАПТ, НК-клетки) и хемокиновые рецепторы.

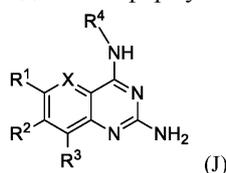
В совокупности активация указанных врожденных и адаптивных иммунных реакций индуцирует иммунный ответ и обеспечивает терапевтическое преимущество при различных состояниях, связанных с аутоиммунностью, воспалением, аллергией, астмой, отторжением трансплантата, болезнью трансплантат против хозяина (GvHD), инфекцией, раком и иммунодефицитом.

Например, в отношении гепатита В активация TLR8 на профессиональных антигенпредставляющих клетках (pAPC) и других внутрипеченочных иммунных клетках связана с индукцией IL-12 и провоспалительных цитокинов, которая, как ожидается, увеличит HBV-специфичные ответы Т-клеток, активирует внутрипеченочные NK-клетки и будет стимулировать восстановление антивирусного иммунитета. См. Wille-Reese, U. et al. J Exp Med 203, 1249-1258 (2006); Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005); Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014) and Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013).

Учитывая потенциал лечения широкого спектра заболеваний, остается потребность в новых модуляторах toll-подобных рецепторов, например TLR-8. Особенно желательны активные и селективные модуляторы TLR-8, которые уменьшали бы случаи нецелевых реакций.

Сущность изобретения

В настоящем описании предложено соединение формулы (J)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или CR¹⁰;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R⁴ представляет собой C₁₋₁₂алкил, который необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

где каждый C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R²¹;

R¹⁰ выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

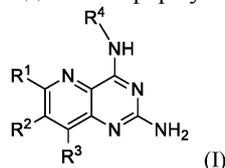
каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a;

каждый R²¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a; и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и C_{1-6} галогеналкила;

при условии, что когда X представляет собой N, R^1 представляет собой Cl, R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой H, тогда R^4 не представляет собой CH_2CH_2OMe или $CH_2CH_2SO_2Me$.

В настоящем описании предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^4 представляет собой C_{1-12} алкил, который необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

где каждый C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{21} ;

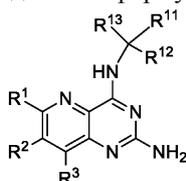
каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} галогеналкила, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a ;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a ; и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino, 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и C_{1-6} галогеналкила;

при условии, что когда R^1 представляет собой Cl, R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой H, тогда R^4 не представляет собой CH_2CH_2OMe или $CH_2CH_2SO_2Me$.

В настоящем описании предложено соединение формулы (IV)



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{12} выбран из C_{1-3} алкила, галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где C_{1-3} алкильная группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-

членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

R¹³ выбран из C₁₋₆алкила, галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы; каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -NR^aR^b и OR^a;

и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃алкила, где каждый C₁₋₃алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH и NH₂. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ модулирования TLR-8, включающий введение соединения согласно настоящему описанию, или его фармацевтически приемлемой соли, индивидууму (например, человеку).

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8, включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения вирусной инфекции, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения вирусной инфекции гепатита В, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способ лечения или предотвращения вирусной инфекции гепатита В включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум представляет собой человека, инфицированного вирусом гепатита В.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум представляет собой человека, инфицированного вирусом ВИЧ (например, ВИЧ-1).

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака), включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способ лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака) включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8. Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или состояние представляет собой вирусную инфекцию.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения гепатита В.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения гепатита В.

Также предложены наборы, содержащие соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции, описанные выше. Также предложены изделия, содержащие единичную дозу соединений или их фармацевтически приемлемых солей, описанных выше. Также предложены способы получения соединений согласно настоящему описанию.

Подробное описание

Нижеследующее описание сделано с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать как пример заявленного предмета и не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения проиллюстрированными конкретными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены для удобства и не должны истолковываться как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты реализации, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами реализации, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Черточка перед или в конце химической группы приведена в целях удобства для указания точки присоединения к исходному фрагменту; химические группы могут быть изображены с одной или несколькими черточками или без них, не теряя своего обычного значения. Префикс, такой как "C_{u-v}" или (C_{u-v}), указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода, где u и v являются целыми числами. Например, "C₁₋₆алкил" означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

"Алкил" представляет собой линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводород. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (т.е. (C₁₋₁₀)алкил), или от 1 до 8 атомов углерода (т.е. (C₁₋₈)алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. (C₁₋₆)алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. (C₁₋₄)алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (i-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (t-Bu, t-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃ и октил (-C(CH₂)₇CH₃).

"Алкенил" представляет собой линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связью. Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈алкенил), или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆алкенил), или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этилен или винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂) и 3-гексенил (-CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂).

"Алкинил" представляет собой линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C₂₋₈алкинил), или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆алкинил), или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C₂₋₄алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил (-C≡CH), пропаргил (-CH₂C≡CH) и -CH₂-C≡C-CH₃.

Используемый в настоящем документе термин "галo" или "галоген" относится к фтору (-F), хлору (-Cl), бромю (-Br) и йоду (-I).

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкилу, как определено в настоящем документе, где один или более атомов водорода алкила независимо замещен галогеновым заместителем, который может быть одинаковым или различным. Например, C₁₋₈галогеналкил представляет собой C₁₋₈алкил, где один или более атомов водорода C₁₋₈алкила заменены галогеновым заместителем. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, фторметил, фторхлорме-

тил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероалкил" относится к алкилу, как определено в настоящем документе, где один или более атомов углерода алкила замещены O, S или NR^q, где каждый R^q независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил. Например, C₁₋₈гетероалкил предполагает гетероалкил с одним-восемью атомами углерода, где один или более атомов углерода замещены гетероатомом (например, O, S, NR^q, OH, SH или N(R^q)₂), которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероалкилов включают, но не ограничиваются ими, метоксиметил, этоксиметил, метокси, 2-гидроксиэтил и N,N'-диметилпропиламин. Гетероатом гетероалкила может быть необязательно окислен или алкилирован. Гетероатом может находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, по которому указанная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)-CH₃, -CH₂SCH₂CH₃, -S(O)CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CHCHOCH₃, -CH₂CHNOCH₃, -CHCHN(CH₃)CH₃, -CH₂NHOCH₃ и -CH₂OS(CH₃)₃.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к одиночному полностью углеродному ароматическому кольцу или к конденсированной полностью углеродной многокольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, согласно некоторым вариантам реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает конденсированные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие примерно от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е. карбоцикл). Такая конденсированная многокольцевая система необязательно замещена одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой части карбоцикла в конденсированной многокольцевой системе. Кольца конденсированной многокольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Следует также понимать, что когда ссылаются на определенный диапазон атомов арила (например, 6-10-членной арил), диапазон атомов приведен для всех кольцевых атомов арила. Например, 6-членный арил будет включать фенил и 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,4,3-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится к одиночному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода в кольце, где указанный атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; "гетероарил" также включает конденсированные многокольцевые системы, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, конденсированные многокольцевые системы которого описываются далее. Таким образом, "гетероарил" включает одиночные ароматические кольца с примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно 1-4 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме, если кольцо является ароматическим. Типичные гетероарильные кольцевые системы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазол или фурил. "Гетероарил" также включает конденсированные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, как определено выше, конденсирована с одним или несколькими кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила), гетероциклов (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила), карбоциклов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила) с образованием конденсированной многокольцевой системы. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или конденсированная многокольцевая система) содержит примерно 1-20 атомов углерода и примерно 1-6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Такие конденсированные многокольцевые системы могут быть необязательно замещены одной или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклических или гетероциклических частях конденсированного кольца. Кольца конденсированной многокольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца в конденсированных многокольцевых системах могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Следует понимать, что точка присоединения гетероарильной или гетероарильной конденсированной многокольцевой системы может находиться у любого подходящего атома гетероарила или гетероарильной конденсированной многокольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Следует также понимать, что когда ссылаются на определенный диапазон количества атомов членов гетероарила (например, 5-10-членный гетероарил), этот диапазон атомов указан для всех кольцевых атомов гетероарила и включает атомы углерода и гетероатомы. Например, 5-членный гетероарил будет включать тиазолил и 10-членный гетероарил будет включать хинолинил. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензокса-

золит, индазолит, хиноксалил, хиназолит, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинилбензофуранил, бензимидазолит, тианафенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол и 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол.

Термин "циклоалкил" относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₂₀циклоалкил), например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 3 до 10 кольцевых атомов. Термин "циклоалкил" также включает конденсированные насыщенные и частично ненасыщенные полностью углеродные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических колец). Соответственно, циклоалкил включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно от 6 до 12 кольцевых атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан) и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы с примерно до 20 кольцевыми атомами углерода). Кольца в конденсированных многокольцевых системах могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклил" или "гетероцикл" относится к одному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической многокольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (т.е. по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный от кислорода, азота и серы). Если не указано иное, гетероциклическая группа содержит от 5 до примерно 20 кольцевых атомов, например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 5 до 10 кольцевых атомов. Таким образом, указанный термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), содержащие примерно от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца конденсированной многокольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азетидин, азиридин, имидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидроотиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, N-бромпирролидин, N-хлорпиперидин и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин "оксо" относится к =O.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "лечить" представляет собой подход для получения преимущественных или желаемых результатов. Для целей настоящего описания преимущественные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение степени тяжести симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. Согласно одному из вариантов реализации "лечение" или "лечить" включает одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или нескольких симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени тяжести заболевания или состояния); б) замедление или остановку развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и с) облегчение заболевания или состояния, например, вызвавшее регресс клинических симптомов, улучшение состояния болезни, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

"Соединение согласно настоящему описанию" включает соединения, раскрытые в настоящем документе, например, соединение согласно настоящему описанию включает соединения формулы (J), (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) и соединения, перечисленные в табл. 1. Соединение согласно настоящему описанию также включает соединения формулы (J), (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (VI), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), соединения примеров 1-113 и соединения, перечисленные в табл. 1 и 3. Соединение согласно настоящему описанию также включает соединения примеров 1-118.

Используемый в настоящем документе термин "задержка" развития заболевания или состояния означает отсрочку, затруднение, замедление, сдерживание, стабилизацию и/или перенос развития заболевания или состояния. Указанная задержка может быть разной продолжительности по времени в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, подлежащего лечению. Как очевидно специалисту в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по существу, включать предотвращение, поскольку у индивидуума не развивается болезнь или состояние. Например, способ, который "задерживает" развитие СПИДа, является способом, который уменьшает вероятность развития заболевания в заданный период времени и/или уменьшает степень заболевания в заданный период времени по сравнению с неиспользованием способа. Такие сравнения могут основываться на клинических исследованиях с использованием статистически значимого числа субъектов. Например, развитие СПИДа может быть обнаружено с использованием известных методов, таких как подтверждение HIV⁺ статуса человека и

оценка количества Т-клеток человека или других признаков развития СПИДа, таких как чрезмерная усталость, потеря веса, постоянная диарея, высокая температура, опухшие лимфатические узлы в области шеи, подмышек или паха или наличие оппортунистического состояния, связанного со СПИДом (например, состояния, которое обычно отсутствует у людей с функционирующей иммунной системой, но которое имеет место у пациентов со СПИДом). Развитие может также относиться к прогрессированию заболевания, которое может быть первоначально необнаружимым и включает возникновение, повторение и начало.

Используемый в настоящем документе термин "предотвращение" или "предотвращать" относится к режиму, который защищает от начала заболевания или расстройства, так что клинические симптомы заболевания не развиваются. Таким образом, "предотвращение" относится к введению терапии (например, введению терапевтического вещества) субъекту до того, как признаки заболевания обнаруживаются у субъекта (например, введение терапевтического вещества субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъектом может быть индивидуум, подверженный риску развития заболевания или расстройства, такой как индивидуум, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с развитием или началом заболевания или расстройства. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации термин "предотвращение инфекции HBV" относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой инфекции HBV, лекарственного средства против HBV. Следует понимать, что субъектом для профилактической терапии против HBV может быть индивидуум, подверженный риску заражения вирусом HBV. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации термин "предотвращение ВИЧ-инфекции" относится к введению субъекту, который не имеет обнаруживаемой ВИЧ-инфекции, терапевтического вещества против ВИЧ. Следует понимать, что субъектом для профилактической терапии против ВИЧ может быть индивидуум с риском контакта с вирусом ВИЧ.

Используемый в настоящем документе индивидуум "с риском" представляет собой индивидуума с риском развития состояния, подлежащего лечению. У индивидуума "с риском" может быть или не быть обнаруженное заболевание или состояние, и может или не может быть выявлено обнаружимое заболевание до лечения описанными в настоящем документе способами. "С риском" означает, что индивидуум имеет один или более так называемых факторов риска, которые являются измеряемыми параметрами, коррелирующими с развитием заболевания или состояния и известными в данной области.

Индивидуум, имеющий один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивидуум без этих факторов риска. Например, индивидууму с риском СПИДа представляют собой индивидуумов, имеющих ВИЧ.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству, которое является эффективным для вызывания желаемого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, веса и т.д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать диапазон количеств. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть в одной или нескольких дозах, т.е., однократная доза или множество доз могут потребоваться для достижения желаемой конечной точки лечения. Эффективное количество может быть рассмотрено в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и один агент может считаться указанным в эффективном количестве, если в комбинации с одним или более другими агентами желательный или полезный результат может произойти или достигнут. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

Используемый в настоящем документе термин "агонист" представляет собой вещество, которое стимулирует своего партнера по связыванию, обычно рецептор. Стимулирование определяется применительно к конкретному количественному исследованию или может быть очевидным на основании литературы из обсуждения в настоящем документе, где представлено сравнение с фактором или веществом, которое принято как "агонист" или "антагонист" конкретного партнера по связыванию при по существу аналогичных условиях, понятных специалистам в данной области техники. Стимулирование может быть определено по отношению к увеличению конкретного эффекта или функции, которая индуцируется взаимодействием агониста или частичного агониста с партнером по связыванию, и может включать аллостерические эффекты.

Используемый в настоящем документе термин "антагонист" представляет собой вещество, которое ингибирует своего партнера по связыванию, обычно рецептор. Ингибирование определяется применительно к конкретному количественному исследованию или может быть очевидным на основании литературы из обсуждения в настоящем документе, где приведено сравнение с фактором или веществом, которое принято как "агонист" или "антагонист" конкретного партнера по связыванию при по существу аналогичных условиях, понятных специалистам в данной области техники. Ингибирование может быть определено по отношению к уменьшению конкретного эффекта или функции, которая индуцируется взаи-

модействием антагониста с партнером по связыванию, и может включать аллостерические эффекты.

Используемый в настоящем документе термин "частичный агонист" или "частичный антагонист" представляет собой вещество, которое обеспечивает уровень стимуляции или ингибирования, соответственно, своего партнера по связыванию, который является не полностью или полностью агонистическим или антагонистическим соответственно. Следует принимать во внимание, что стимуляция и, следовательно, ингибирование определены по существу для любого вещества или категории веществ, которые будут определены как агонисты, антагонисты или частичные агонисты.

Используемый в настоящем документе термин "собственная активность" или "эффективность" относится к некоторой мере биологической эффективности комплекса с партнером по связыванию. В отношении фармакологии рецептора, условия, в которых должна быть определена собственная активность или эффективность, будут зависеть от конкретного комплекса связывающего партнера (например, рецептор/лиганд) и рассмотрения активности, имеющей отношение к конкретному биологическому результату. Например, в некоторых обстоятельствах, собственная активность может изменяться в зависимости от конкретной системы вторичного мессенджера, участвующей в процессе. Для обычного специалиста в данной области техники будут очевидны случаи, в которых указанные в соответствии с конкретной ситуацией специфические оценки являются целесообразными, и то, каким образом они могут иметь отношение к настоящему описанию.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает, без ограничения, адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США как приемлемый для использования на людях или домашних животных.

Используемый в настоящем документе термин модуляция рецептора включает агонизм, частичный агонизм, антагонизм, частичный антагонизм или обратный агонизм рецептора.

Номенклатура, используемая в настоящем документе для обозначения рассматриваемых соединений, проиллюстрирована в примерах и в других местах в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "совместное введение" включает введение единичных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, раскрытого в настоящем документе, в течение нескольких секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию, затем вводят в течение секунд или минут единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию в течение секунд или минут. Согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 ч) единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 ч) единичной дозы соединения согласно настоящему описанию.

Предложены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. "Фармацевтически приемлемые" или "физиологически приемлемые" относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые подходят для получения фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарного фармацевтического применения или фармацевтического применения в организме человека.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которые обладают требуемой фармакологической активностью свободного основания. Указанные соли могут быть получены из неорганических или органических кислот или оснований. Например, соединение, которое содержит основной азот, может быть получено в виде фармацевтически приемлемой соли путем приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, декааноаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексан-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилиссульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты,

лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей приведены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединений, описанных в настоящем документе, также включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий, калий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 -алкил). Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

Также предложены соединения, описанные в настоящем документе или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или их смесь, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, можно заменить атомом дейтерия или D, в котором n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повысить устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для увеличения периода полувыведения описанных в настоящем документе соединений или их фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в данной области способами, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода замещены дейтерием.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Замещение изотопами, излучающими позитрон, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно в позитронной эмиссионной томографии (PET) для изучения активности рецептора субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I), в целом, могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в примерах, как изложено ниже, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого ранее.

Соединения раскрытых в настоящем документе вариантов реализации или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или, как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее описание включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционных методов, например, с помощью хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, предполагается, что указанные соединения включают оба геометрических изомера E и Z. Аналогичным образом, все таутомерные формы также включены.

"Стереоизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее описание предполагает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга.

"Таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее описание включает таутомеры любых указанных соединений.

"Сольват" образован взаимодействием растворителя и соединения. Сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе, также предложены. Также предложены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

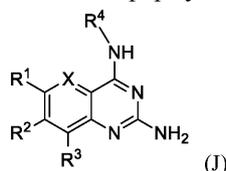
"Пролекарство" включает любое соединение, которое становится соединением, описанным в настоящем документе, при введении субъекту, например, при метаболической переработке пролекарства.

Термины "комбинированная антиретровирусная терапия" ("сART") относятся к комбинациям или "коктейлям" антиретровирусных лекарственных средств, используемых для лечения вирусных инфекций человека, включая ВИЧ-инфекции. Используемые в настоящем документе термины "комбинированная антиретровирусная терапия" и "сART" включают комбинации и схемы, часто называемые высокоактивной антиретровирусной терапией (HAART). Комбинации и схемы HAART и сART обычно включают множество, часто два или более лекарственных средств, таких как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы (PI), ингибиторы слияния, агонисты CCR5 и/или ингибиторы интегразы.

Термины "скрытый (латентный) резервуар для ВИЧ", "скрытый (латентный) ВИЧ резервуар", "резервуар для ВИЧ", "скрытый (латентный) резервуар" и "скрытая (латентная) ВИЧ-инфекция" относятся к состоянию, в котором покоящиеся CD4+ Т-лимфоциты или другие клетки инфицированы ВИЧ, но активно не продуцируют ВИЧ. В настоящее время неактивные ВИЧ-инфицированные клетки называются "латентно инфицированными клетками". Антиретровирусная терапия (АРТ) может снизить уровень ВИЧ в крови до необнаружимого уровня, в то время как латентные резервуары для ВИЧ продолжают выживать. Когда латентно инфицированная клетка реактивируется, клетка начинает продуцировать ВИЧ (репликация ВИЧ).

Соединения

В настоящем описании предложено соединение формулы (J)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или CR¹⁰;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R⁴ представляет собой C₁₋₁₂алкил, который необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

где каждый C₃₋₆циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R²¹;

R¹⁰ выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a;

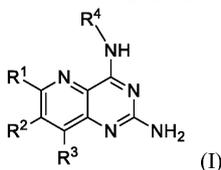
каждый R²¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a; и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; где каждый C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амина, 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и C₁₋₆галогеналкила;

при условии, что когда X представляет собой N, R¹ представляет собой Cl, R² представляет собой H и R³ представляет собой H, тогда R⁴ не представляет собой CH₂CH₂OMe или CH₂CH₂SO₂Me.

Согласно некоторым вариантам реализации формулы (J) X представляет собой CR¹⁰. Согласно некоторым вариантам реализации формулы (J) X представляет собой N.

В настоящем описании предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R⁴ представляет собой C₁₋₁₂алкил, который необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b,

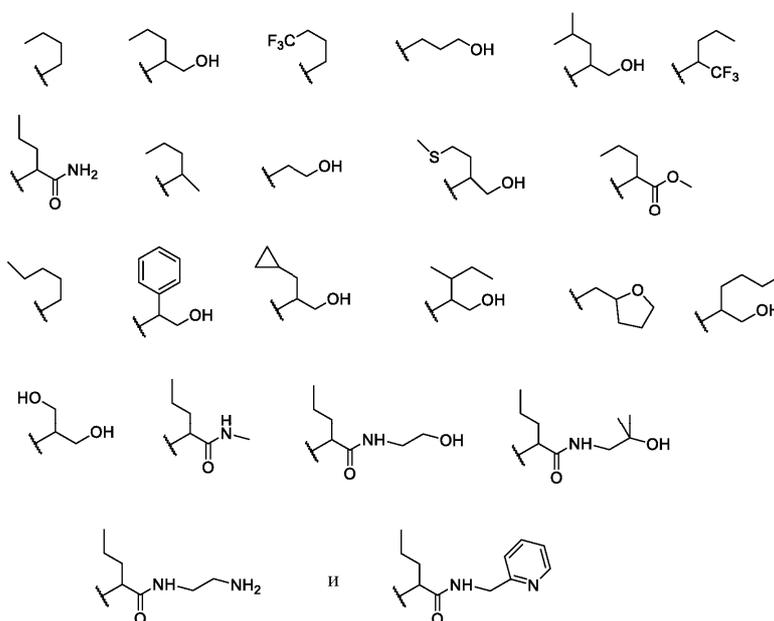
формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₃₋₆алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, SCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂CH₂OH, -NHC(O)CH₂-пиридила, фенила, тетрагидрофуранила и циклопропила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, который необязательно замещен OH. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₃₋₈алкил, который необязательно замещен OH. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₃₋₈алкил, который замещен -NHC(O)CH₃.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₃₋₆алкил, который необязательно замещен OH. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ представляет собой C₃₋₆алкил, который замещен -NHC(O)CH₃.

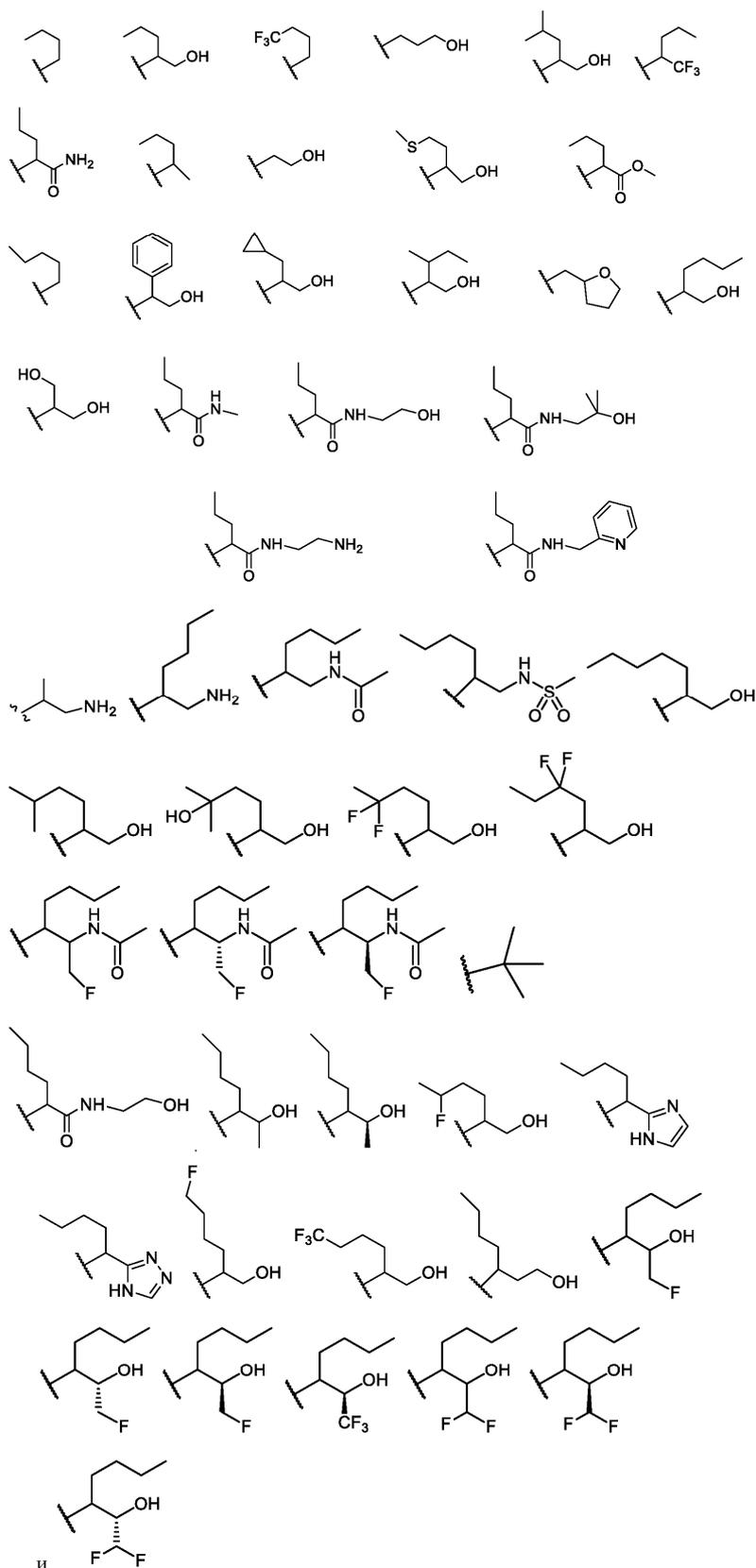
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ содержит по меньшей мере один хиральный центр. Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один хиральный центр находится в конфигурации S. Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один хиральный центр находится в конфигурации R.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ выбран из группы, состоящей из:

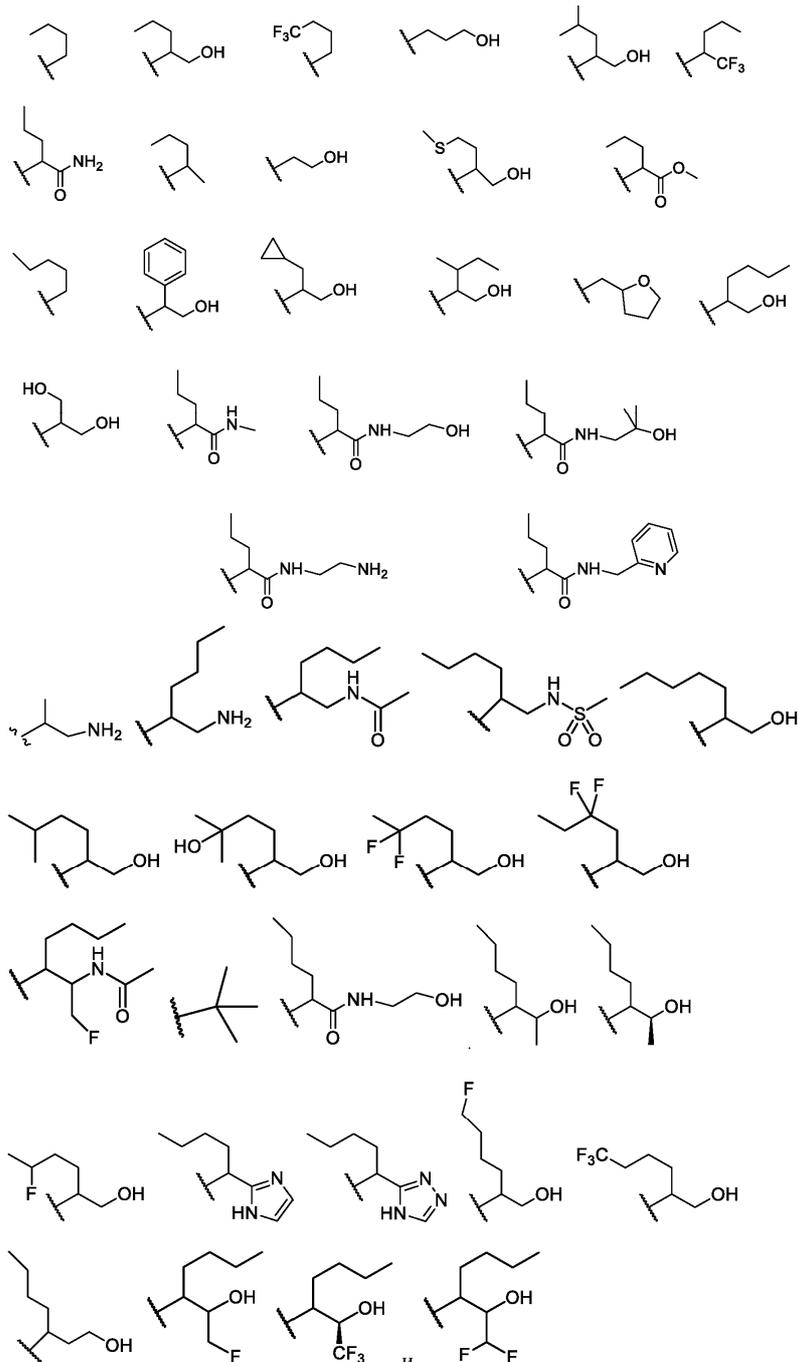


Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ выбран из группы, состоящей из:

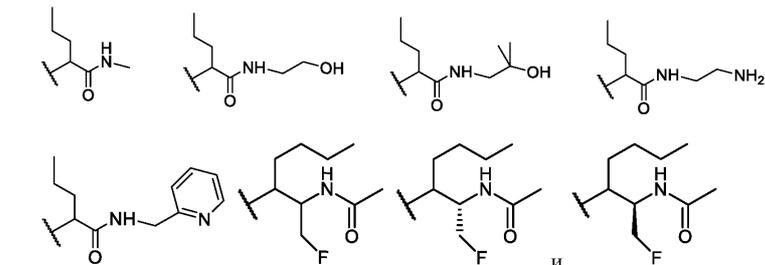
041413



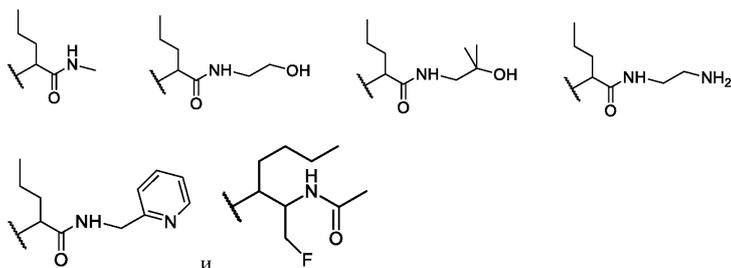
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R⁴ выбран из группы, состоящей из:



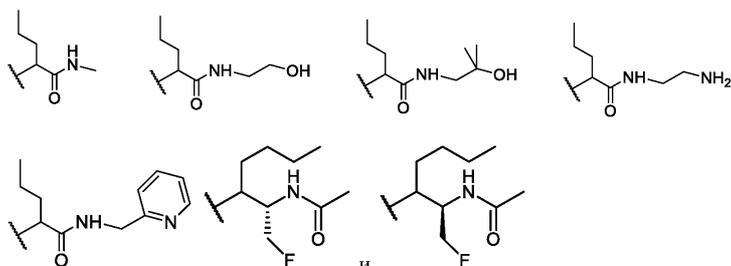
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



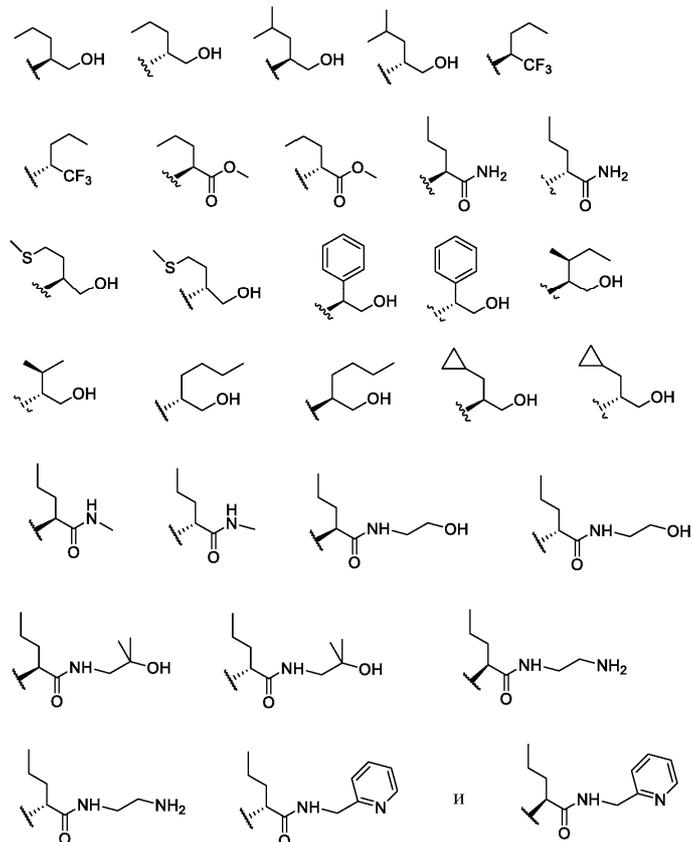
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



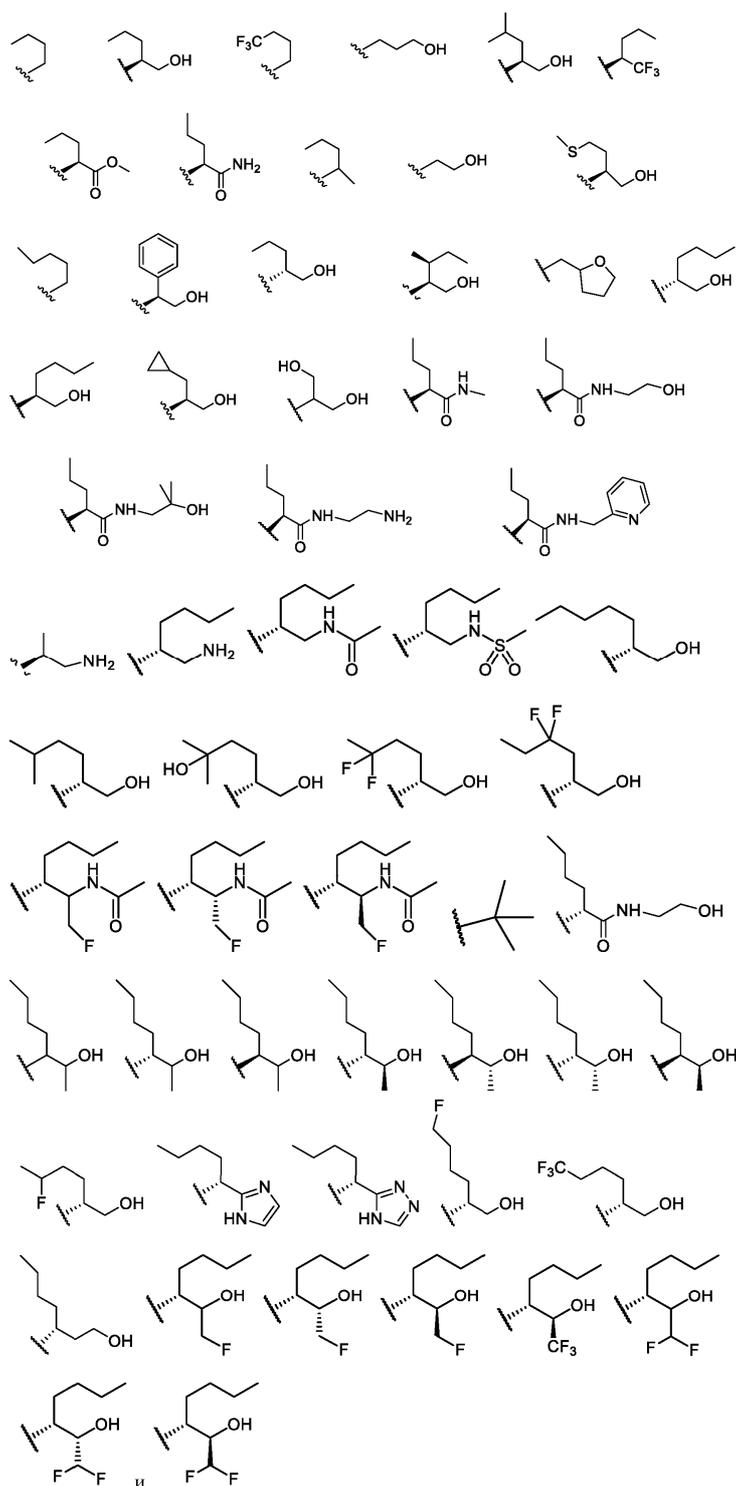
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



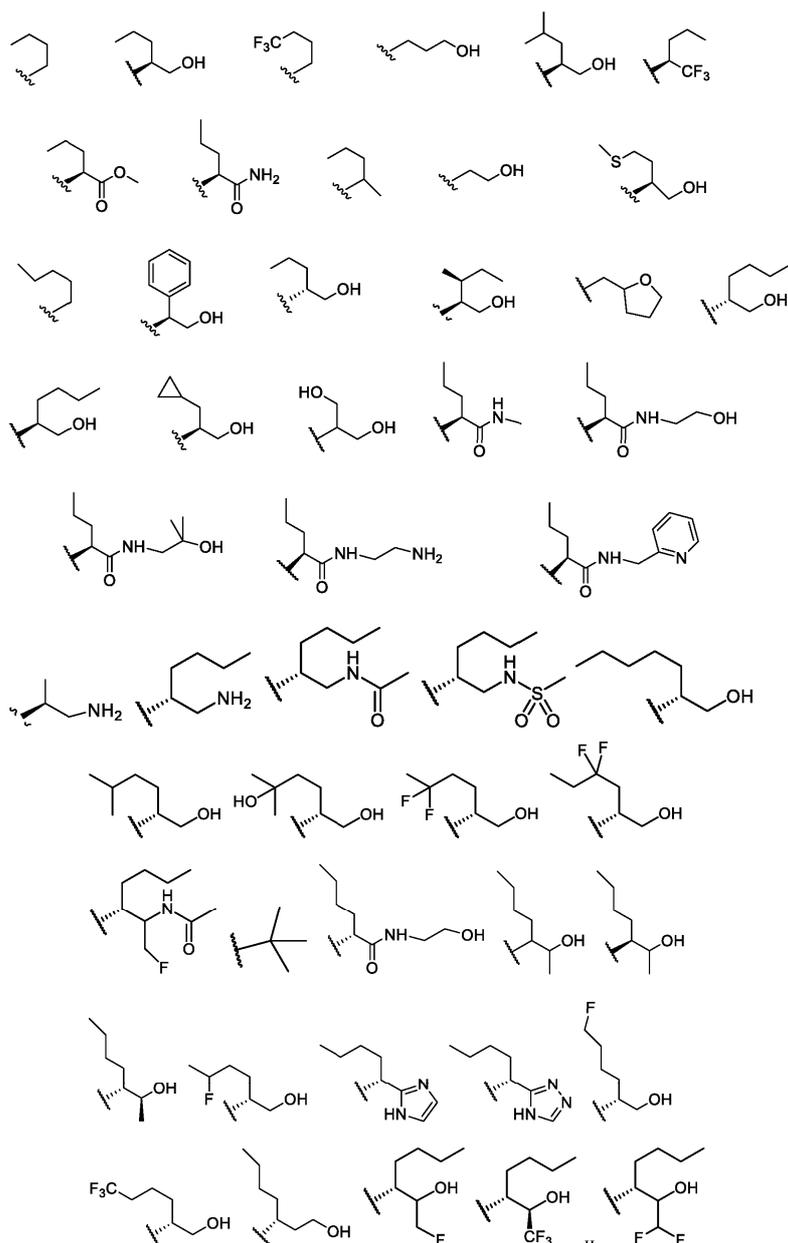
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



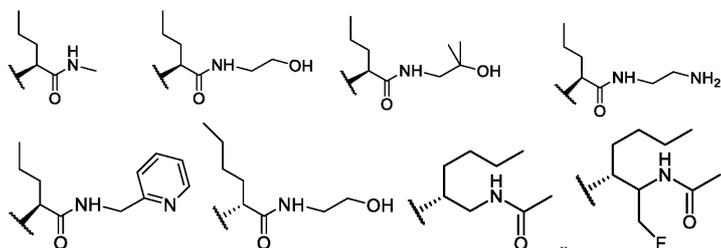
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



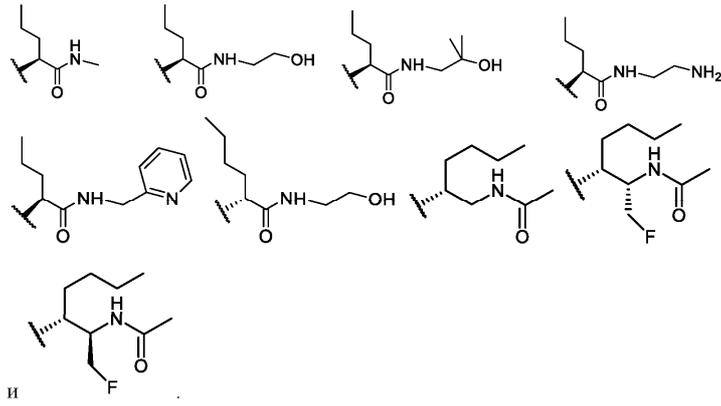
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



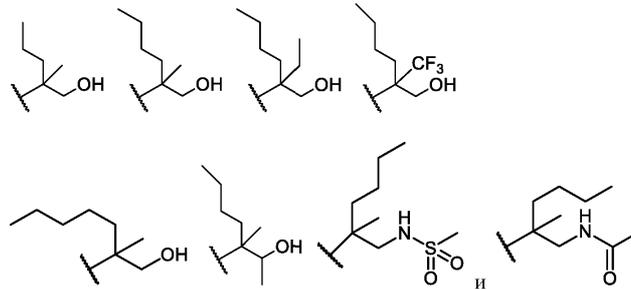
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



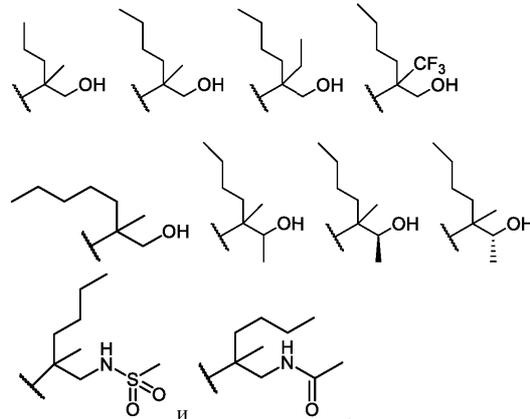
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



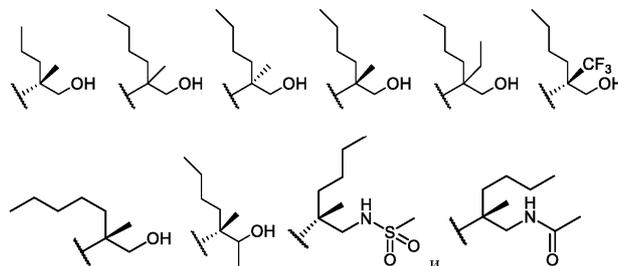
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



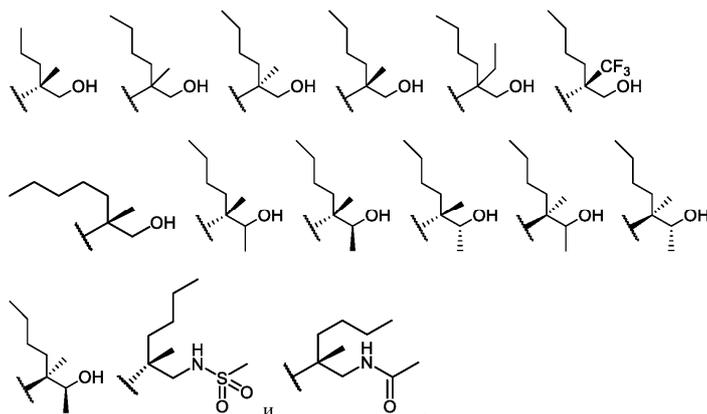
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



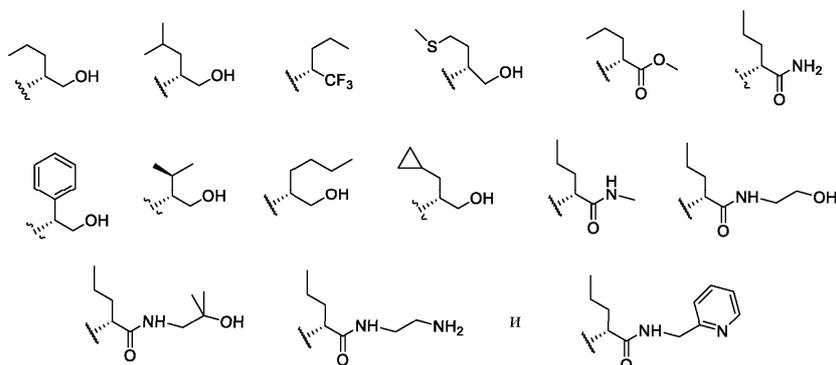
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



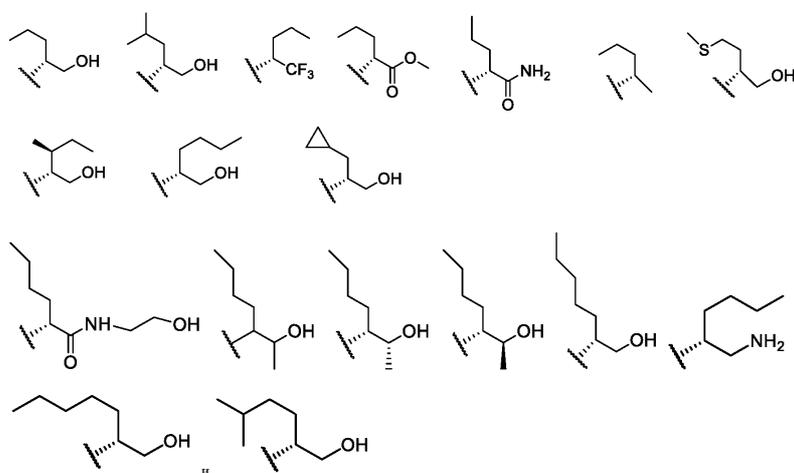
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



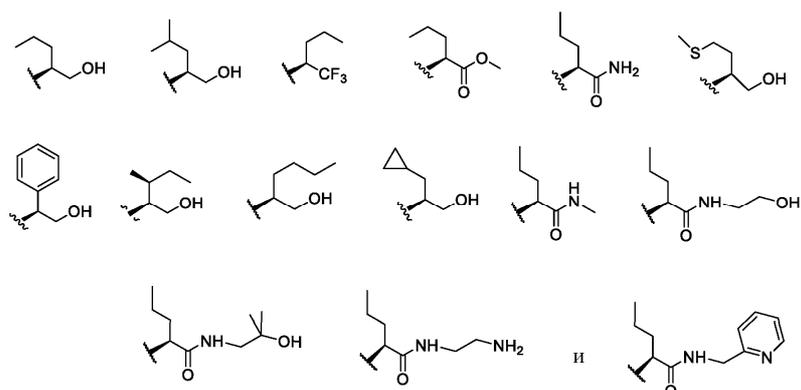
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы, состоящей из:

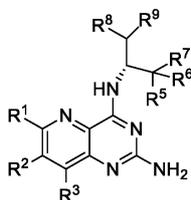


Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) R^4 выбран из группы,

гидроксила и пиридила; и R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем документе.

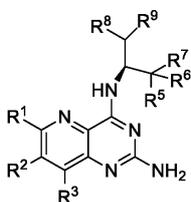
Например, в формуле (II), (IIa) и (IIb) R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN, $-NR^aR^b$, $-S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa)



IIa

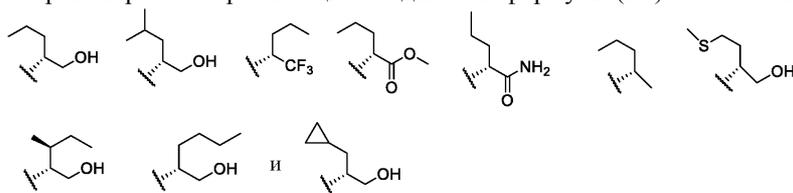
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)



IIb.

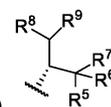
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (II), (IIa) или (IIb) R^5 представляет собой водород; R^6 представляет собой водород; или R^5 и R^6 вместе образуют оксогруппу; R^7 представляет собой OR^a или NR^aR^b ; R^8 представляет собой водород; R^9 представляет собой C_{1-4} алкил, циклопропил или $-SCH_3$; R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила; где каждый C_{1-4} алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, пирид-2-ила и CF_3 , и R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации R^a и R^b представляют собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой OH или NH_2 . Согласно некоторым вариантам реализации R^1 и R^2 представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IIa)

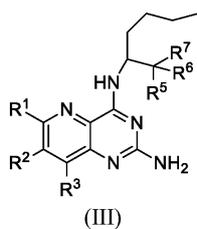


выбран из

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IIa)



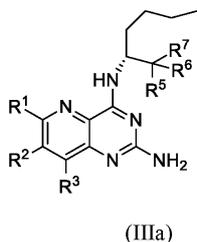
выбран из



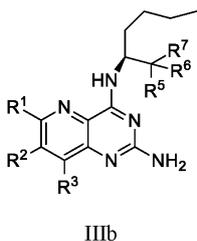
где R^5 представляет собой водород;
 R^6 представляет собой водород; или
 R^5 и R^6 вместе образуют оксогруппу;
 R^7 выбран из группы, состоящей из OR^a и NR^aR^b ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила; где каждый C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гидроксила и R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIa)



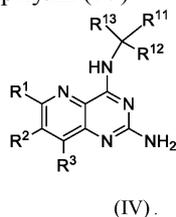
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIb)



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III), (IIIa) или (IIIb) оба R^5 и R^6 представляют собой водород и R^7 представляет собой OR^a , где R^a представляет собой водород или C_{1-3} алкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III), (IIIa) или (IIIb) оба R^5 и R^6 представляют собой водород и R^7 представляет собой OH. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III), (IIIa) или (IIIb) каждый R^1 , R^2 , R^5 и R^6 представляет собой водород и R^7 представляет собой OH.

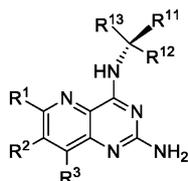
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III), (IIIa) или (IIIb) R^5 и R^6 вместе образуют оксогруппу и R^7 выбран из группы, состоящей из OR^a и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III), (IIIa) или (IIIb) R^5 и R^6 вместе образуют оксогруппу и R^7 выбран из группы, состоящей из OR^a и NR^aR^b , где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и метила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или формулы (I) указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV)



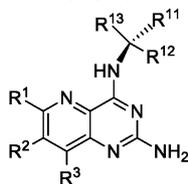
Группы R^1 , R^2 и R^3 формулы (IV) являются такими, как определено выше для формулы (J) или (I). Группы R^{11} , R^{12} и R^{13} являются такими, как определено выше для R^4 в формуле (J) или формуле (I).

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVa)



(IVa).

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVb)



(IVb).

Группы R¹, R², R³, R¹¹, R¹² и R¹³ формулы (IVa) и (IVb) являются такими, как определено для формулы (J), (I) или (IV) выше, или как определено ниже, или любая их комбинация.

R¹ формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ может представлять собой водород, галоген, и C₁₋₃алкил, где C₁₋₃алкил необязательно замещен 1-5 группами галогена. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ может представлять собой водород, фтор, хлор, бром, метил или этил, где каждый метильная или этильная группа необязательно замещена 1-5 группами галогена. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ может представлять собой водород, фтор, хлор, бром, метил или этил, где каждый метильная или этильная группа необязательно замещена 1-5 группами фтора. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ может представлять собой водород, метил, фтор, хлор и CF₃. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ может представлять собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации R¹ выбран из водорода, галогена, NH₂, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰.

R² формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, галогена, C₁₋₃алкила, CN и OR^a, где C₁₋₃алкил необязательно замещен 1-5 группами галогена. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, CF₃, CN, OH, OMe и OEt. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, метила, фтора и хлора. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода и фтора. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, галогена, NH₂, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R² выбран из водорода, метила, этила, NH₂, фтора, хлора, брома, CF₃, CN, OH, OMe и OEt.

R³ формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R³ выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰. Согласно некоторым вариантам реализации R³ может быть выбран из водорода, галогена и C₁₋₃алкила. Согласно некоторым вариантам реализации R³ может быть выбран из водорода, метила, фтора и хлора. Согласно некоторым вариантам реализации R³ может быть выбран из водорода и метила. Согласно некоторым вариантам реализации R³ выбран из водорода, галогена, NH₂, C₁₋₆алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰, R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰ и R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, CN, -NR^aR^b, -S(O)₁₋₂R^a и OR^a, где C₁₋₆алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R¹ выбран из группы, состоящей из

водорода, галогена и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-5 группами галогена, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} алкила, CN и OR^a , где C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-5 группами галогена и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора, хлора и CF_3 , R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, CF_3 , CN, OH, OMe, и OEt, и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора и CF_3 , R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, NH_2 , фтора, хлора, брома, CF_3 , CN, OH, OMe и OEt, и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^1 представляет собой водород, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора и брома, и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^1 представляет собой водород, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, и R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

Согласно некоторым вариантам реализации R^{11} формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из водорода, C_{1-2} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила и C_{1-2} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} может быть выбран из водорода, метила, этила или CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} может быть выбран из метила, этила или CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} может быть выбран из водорода, метила или CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} может быть выбран из метила или CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} может быть выбран из водорода или метила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из группы, состоящей из метила и CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{11} представляет собой водород.

R^{12} формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из C_{1-3} алкила, галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где C_{1-3} алкильная группа необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} может быть выбран из C_{1-2} алкила, $-C(O)NR^aR^b$ и 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов азота, где C_{1-2} алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ и C_{1-3} галогеналкила, и каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где каждый C_{1-3} алкил

необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и амина. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой C_{1-2} -алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NH₂, -NHC(O)- C_{1-3} -алкила, -NHS(O)₂- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -NH₂, -NHC(O)- C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой метил или этил, где метил или этил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -OH и -NHC(O)CH₃. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} может быть выбран из CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, CH(CHF₂)OH, CH(CF₃)OH, CF₃, CH₂NH₂, CH₂NHC(O)Me, CH(CH₂F)NHC(O)Me, CH₂NHS(O)₂Me, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NH-CH₂CH₂OH, C(O)NH-CH₂CH₂NH₂, C(O)NH-(пиридин-2-илметил), имидазолила и триазолила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} может быть выбран из CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH и CH₂NHC(O)Me. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} может быть выбран из CH₂OH, CH(Me)OH и CH₂NHC(O)Me. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой -CH₂OH или -CH₂NC(O)CH₃.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой C_{1-2} -алкил, замещенный -NR^aC(O)R^b, где каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} -алкила, где каждый C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксила и амина.

R^{13} формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из C_{1-6} -алкила, галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C_{1-6} -галогеналкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где C_{1-6} -алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR^a, -NR^aR^b, CN, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, C_{1-6} -галогеналкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и -OH. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил, необязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил. Типичные C_{3-6} -алкильные группы для R^{13} включают, но не ограничиваются ими, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, трет-пентил, неопентил, изопентил, втор-пентил и 3-пентил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой пропил, бутил или пентил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой н-пропил, н-бутил или н-пентил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{13} представляет собой пропил или бутил.

R^{20} формулы (IV), (IVa) и (IVb) может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из галогена, C_{1-6} -галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{20} может независимо быть выбран из галогена, CN, -NR^aR^b и OR^a. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{20} может независимо быть выбран из галогена, CN, -NR^aR^b и OR^a. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{20} может независимо представлять собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{20} может независимо быть выбран из фтора, хлора, брома, CN, -NH₂, OH, OMe и OEt. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{20} может независимо быть выбран из фтора и хлора.

Каждый R^a и R^b формулы (IV), (IVa) и (IVb) может независимо представлять собой любую подхо-

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где:

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-2} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{12} выбран из C_{1-3} алкила, галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где C_{1-3} алкильная группа необязательно замещена 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, CN, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, где 3-6-членный гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы; каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, $-NR^aR^b$ и OR^a ;

и

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где каждый C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino и C_{1-6} галогеналкила.

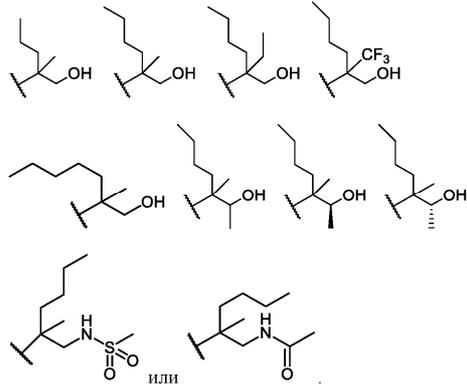
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой метил или CF_3 , R^{12} представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$ или $-CH_2NHC(O)CH_3$, и R^{13} выбран из группы, состоящей из пропила, бутила и пентила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой метил или CF_3 , R^{12} представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$, $CH_2NHCH(CH_3)(CF_3)$ или $-CH_2NHC(O)CH_3$, и R^{13} выбран из группы, состоящей из пропила, бутила и пентила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой метил, R^{12} представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2NHC(O)CH_3$ и R^{13} выбран из группы, состоящей из пропила и бутила.

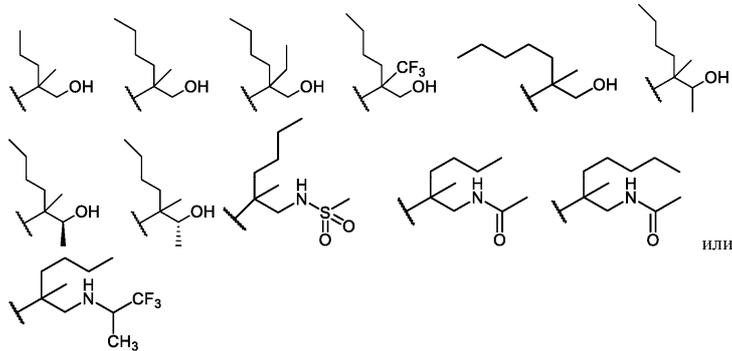
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или его фармацевтически

приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



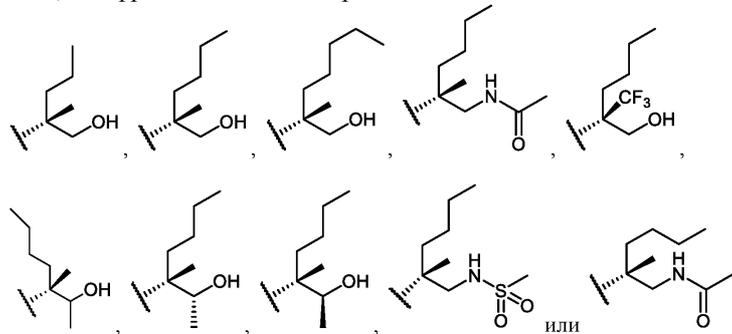
Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IV) или его фармацевтически

приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



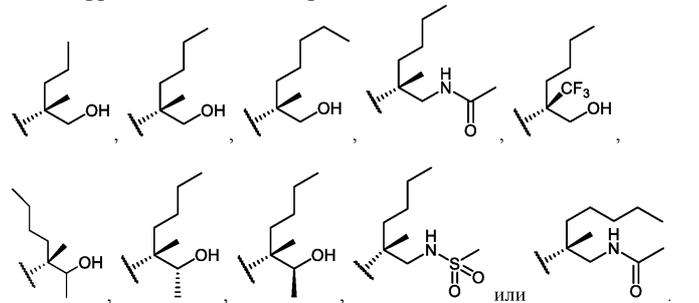
Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IV) или (IVa) или его фармацев-

тически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



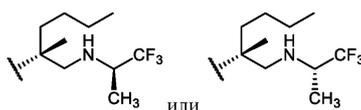
Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IV) или (IVa) или его фармацев-

тически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой

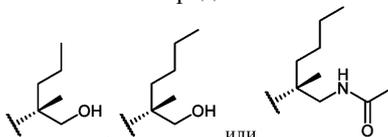


Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IV) или (IVa) или его фармацев-

тически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



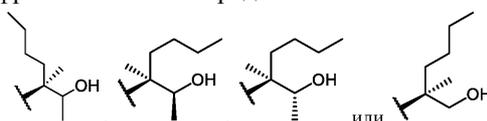
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  может быть также изображен как фрагмент



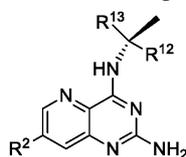
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  представляет собой



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  может быть также изображен как фрагмент



Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVc)

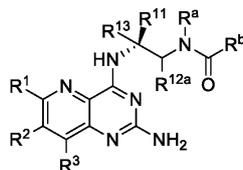


(IVc)

Группы R^2 , R^{12} и R^{13} формулы (IVc) являются такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV) или (IVa), или любой их комбинации. Например, R^2 может быть выбран из водорода, галогена, C_{1-3} -алкила, CN и OR^a , где C_{1-3} -алкил необязательно замещен 1-5 группами галогена, R^{12} может быть выбран из C_{1-2} алкила, $-C(O)NR^aR^b$, и 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатома азота, где C_{1-2} -алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, и C_{1-3} -галогеналкила, и R^{13} может представлять собой C_{3-6} алкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и $-OH$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa), или (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^2 может быть выбран из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, CF_3 , CN, OH, OMe и OEt, и R^{12} может быть выбран из CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$, $CH(CHF_2)OH$, $CH(CF_3)OH$, CF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2NHC(O)Me$, $CH(CH_2F)NHC(O)Me$, $CH_2NHS(O)_2Me$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NH-CH_2CH_2OH$, $C(O)NH-CH_2CH_2NH_2$, $C(O)NH$ - (пиридин-2-илметил), имидазолил и триазилил, и R^{13} может представлять собой пропил, бутил или пентил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^2 может быть выбран из водорода, метила, фтора и хлора, и R^{12} может быть выбран из CH_2OH , $CH(Me)OH$, $CH(CH_2F)OH$ и $CH_2NHC(O)Me$, и R^{13} может представлять собой пропил, бутил или пентил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa), или (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^2 представляет собой водород или фтор, R^{12} представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2NHC(O)CH_3$, и R^{13} выбран из пропила и бутила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVc) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^2 представляет собой водород, хлор или фтор, R^{12} представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2NHC(O)CH_3$, и R^{13} вы-

бран из бутила или пентила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV) или (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (IVd)



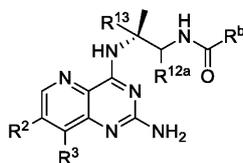
(IVd).

Группы R¹, R², R³, R¹¹, R¹³, R^a и R^b формулы (IVd) могут являться такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV), или (IVa), или любой их комбинации. R^{12a} может представлять собой любую подходящую группу, выбранную из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{12a} может быть выбран из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{12a} может быть выбран из водорода, метила, этила и CF₃. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IV), (IVa) или (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R^{12a} может представлять собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆-алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆-алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰, R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆-алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆-алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰, R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆-алкила, CN и OR^a, где C₁₋₆-алкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰, R¹¹ представляет собой C₁₋₂-алкил или CF₃, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила, R¹³ представляет собой C₃₋₆-алкил, необязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, каждый R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-галогеналкила, CN, -NR^aR^b, S(O)₁₋₂R^a и OR^a, и каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃-алкила, где каждый C₁₋₃-алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, амино и C₁₋₆-галогеналкила.

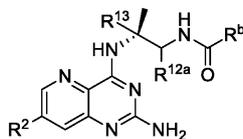
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила, R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила, R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁₋₃-алкила, R¹¹ представляет собой C₁₋₂-алкил или CF₃, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила, R¹³ представляет собой C₃₋₆-алкил, необязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, и каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₃-алкила, где каждый C₁₋₃-алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, амино и C₁₋₆-галогеналкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:



где R² выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора, R³ выбран из группы, состоящей из водорода и метила, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила, R¹³ представляет собой C₃₋₆-алкил, и R^b представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен гидроксидом или амином.

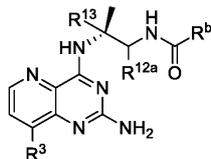
Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:



где R² выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₂-алкила и C₁₋₃-галогеналкила, R¹³ представляет собой C₃₋₆-алкил, и R^b представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен гидроксидом или амином. Согласно некоторым вариантам реализации R² и R¹³ могут являться такими, как определено выше для формулы (J),

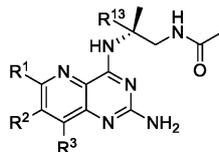
(I), (IV) или (IVa), или любой их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:



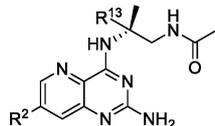
где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} -алкила и C_{1-3} -галогеналкила, R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил, и R^b представляет собой метил или этил, каждый из которых необязательно замещен гидроксилом или амином.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:



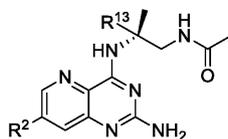
где R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил. R^1 , R^2 и R^3 могут являться такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV), (IVa) или (IVd).

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:



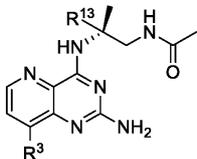
где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода и F, и R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 и R^{13} могут являться такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV) или (IVa), или любой их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:

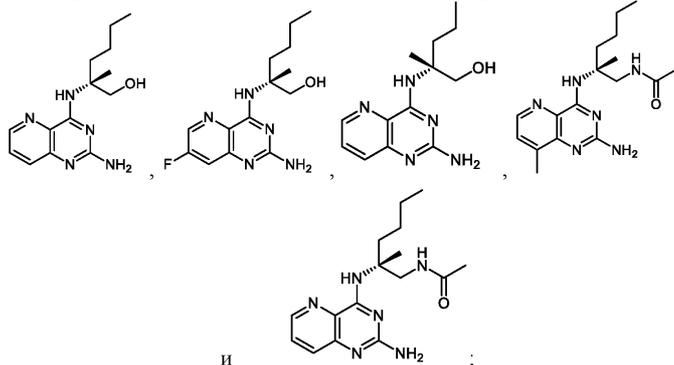


где R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, Cl и F, и R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 и R^{13} могут являться такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV) или (IVa), или любой их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (IVd) или его фармацевтически приемлемая соль, имеет структуру:

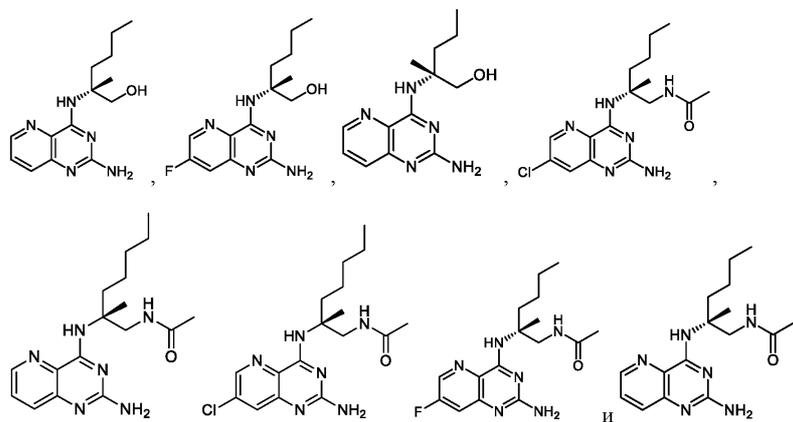


где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода и метила, и R^{13} представляет собой C_{3-6} -алкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), или (IV), выбрано из:



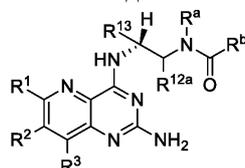
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), или (IV), выбран из:

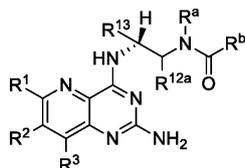


или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение следующей формулы:

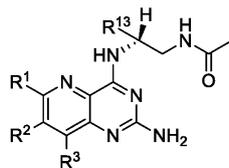


где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил обязательно замещен 1-5 группами R^{20} , R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил обязательно замещен 1-5 группами R^{20} , R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил обязательно замещен 1-5 группами R^{20} , R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила и C_{1-3} галогеналкила, R^{13} представляет собой C_{3-6} алкил, обязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} галогеналкила, CN, $-NR^aR^b$, $S(O)_{1-2}R^a$ и OR^a , и каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где каждый C_{1-3} алкил обязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino и C_{1-6} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение следующей формулы:



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила, R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила, R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-3} алкила, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-2} алкила и C_{1-3} галогеналкила, R^{13} представляет собой C_{3-6} алкил, обязательно замещенный 1-2 галогеновыми заместителями, и каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-3} алкила, где каждый C_{1-3} алкил обязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, amino и C_{1-6} галогеналкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), или (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение следующей формулы:



где R^{13} представляет собой C_{3-6} алкил. R^1 , R^2 и R^3 могут являться такими, как определено выше для формулы (J), (I), (IV), (IVa) или (IVd).

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, обязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III),

(IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), или (IVd), R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) или (IVd), R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^1 представляет собой водород, Cl, CH_3 или CF_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) или (IVd) R^1 представляет собой водород, Cl, CH_3 или CF_3 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^2 представляет собой водород, галоген, CN, или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) R^2 представляет собой водород, галоген, CN или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^2 представляет собой водород, галоген, CN или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) R^2 представляет собой водород, галоген, CN или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^2 представляет собой водород, CH_3 , $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl или CN. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) R^2 представляет собой водород, CH_3 , $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl или CN.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) или (IVd) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) или (IVd) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^3 представляет собой водород, Cl или CH_3 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) или (IVd) R^3 представляет собой водород, Cl или CH_3 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), R^{10} представляет собой водород, F, Cl или CH_3 .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), R^{10} представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) R^1 , R^2 , и R^3 представляют собой водород.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) R^1 и R^3 представляют собой водород и R^2 представляет собой F. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd), R^1 и R^3 представляют собой водород и R^2 представляет собой F.

Следует понимать, что каждая из переменных (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4) может быть скомбинирована с любыми другими переменными для формулы (J), (I), (II), (IIa) или (IIb) (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4). Кроме того, в случаях описания соединения формулы (J) или (I), следует понимать, что переменные также описывают соединения других формул (например, формулы (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) и (IIIb)), которые подпадают в объем формулы (J) или (I).

Следует понимать, что любая переменная для R^1 формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) может быть скомбинирована с любой переменной R^4 в формуле (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), или (IIIb) также, как если бы каждая комбинация была специально и отдельно перечислена. Например, в одном варианте формулы (J) или (I) R^1 представляет собой водород, Cl, CH_3 или CF_3 , и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 , $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, SCH_3 , $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2NH_2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -пиридила, фенила, тетрагидрофурана и циклопропила.

Следует понимать, что любая переменная для R^2 формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) может быть скомбинирована с любой переменной R^4 в формуле (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), или (IIIb) также, как если бы каждая комбинация была специально и отдельно перечислена. Например, в одном варианте формулы (J) или (I) R^2 представляет собой водород, CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, F, Br, Cl или CN, и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SCH_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -пиридила, фенила, тетрагидрофурана и циклопропила.

Следует понимать, что любая переменная для R^3 формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) может быть скомбинирована с любой переменной R^4 в формуле (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) или (IIIb) также, как если бы каждая комбинация была специально и отдельно перечислена. Например, в одном варианте формулы (J) или (I) R^3 представляет собой водород, Cl, или CH_3 , и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SCH_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -пиридила, фенила, тетрагидрофурана и циклопропила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет один или более признаков, выбранных из:

(a) R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла и C_{6-10} арила; где каждый C_{3-6} циклоалкил и C_{6-10} арил необязательно замещен 1-3 группами R^{21} и где каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил, где каждый C_{1-4} алкил необязательно замещен $-\text{NH}_2$, OH или пиридилем;

(b) R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

(c) R^2 представляет собой водород, галоген, CN, или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ; и

(d) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет два или более признаков, выбранных из (a)-(d), как перечислено выше. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет три или более признаков, выбранных из (a)-(d), как перечислено выше. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет четыре признака, выбранных из (a)-(d), как перечислено выше.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет один или более признаков, выбранных из:

(e) R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, SCH_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ -пиридила, фенила, тетрагидрофурана и циклопропила.

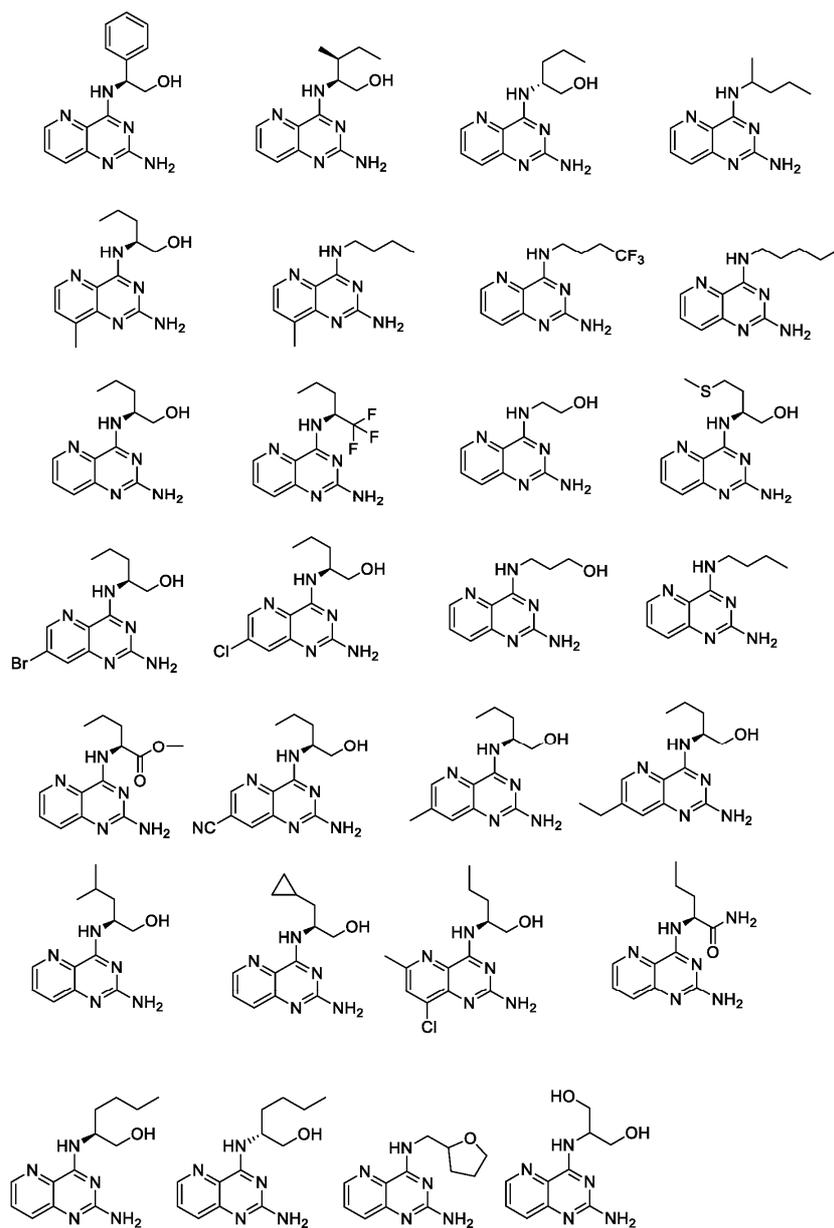
(f) R^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами;

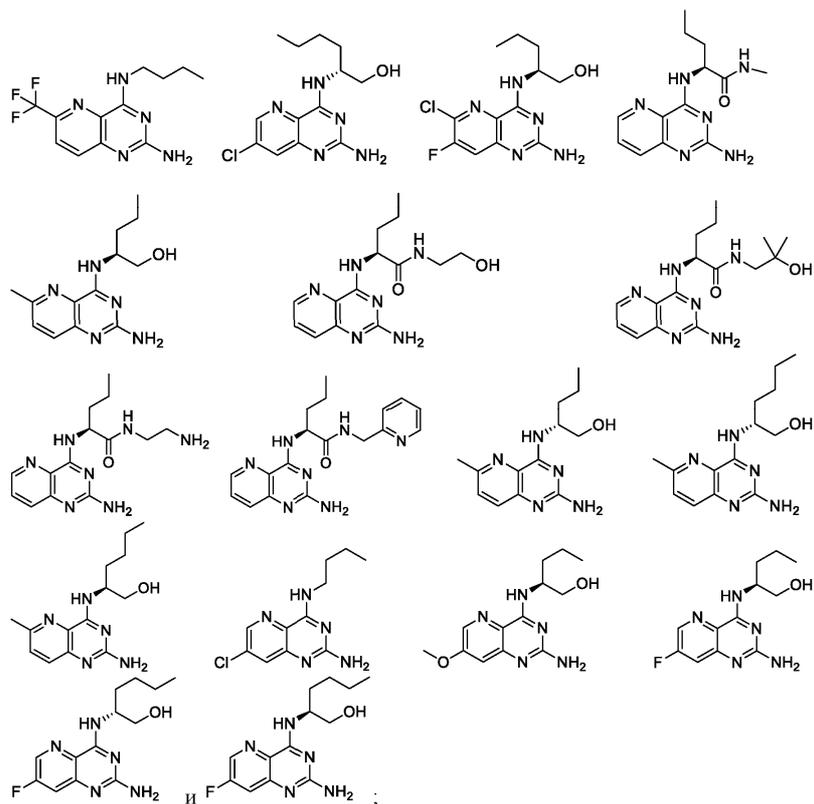
(g) R^2 представляет собой водород, галоген, CN или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-5 галогенами; и

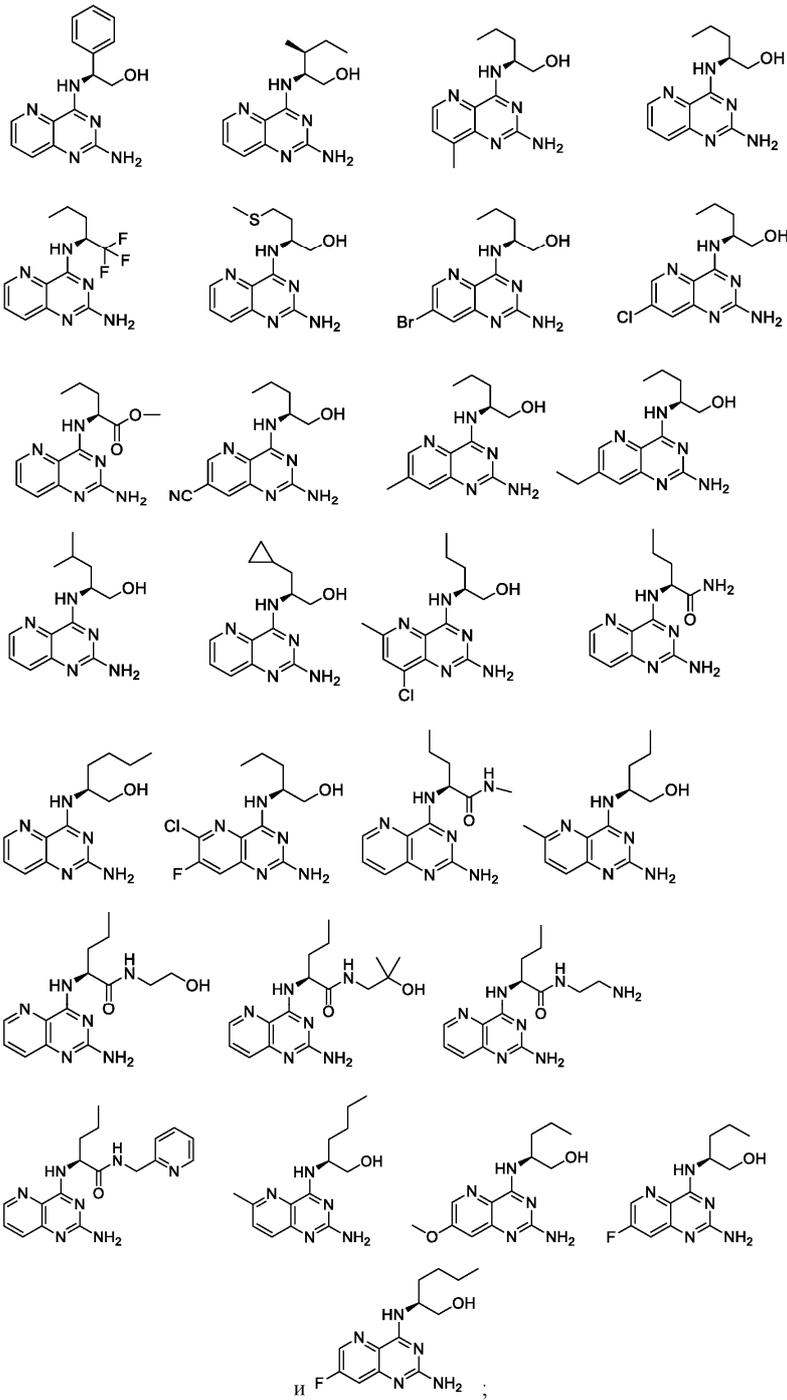
(h) R^3 представляет собой водород, галоген или C_{1-3} алкил.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет два или более признаков, выбранных из (e)-(h), как перечислено выше. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет три или более признаков, выбранных из (e)-(h), как перечислено выше. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль имеет два или более признаков, выбранных из (e)-(h), как перечислено выше.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (J) или (I) выбрано из:

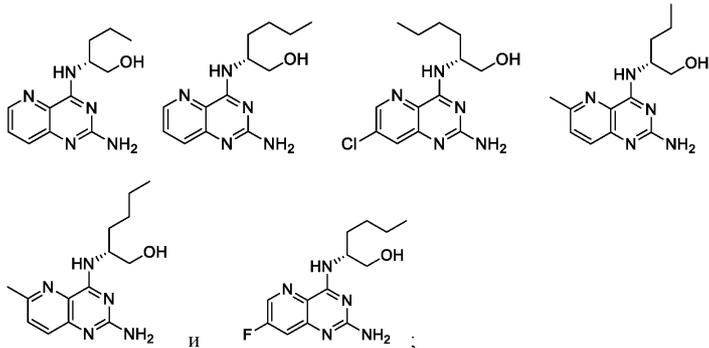






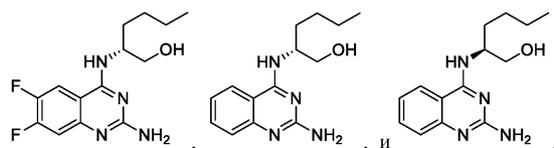
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J) или (I) выбрано из:



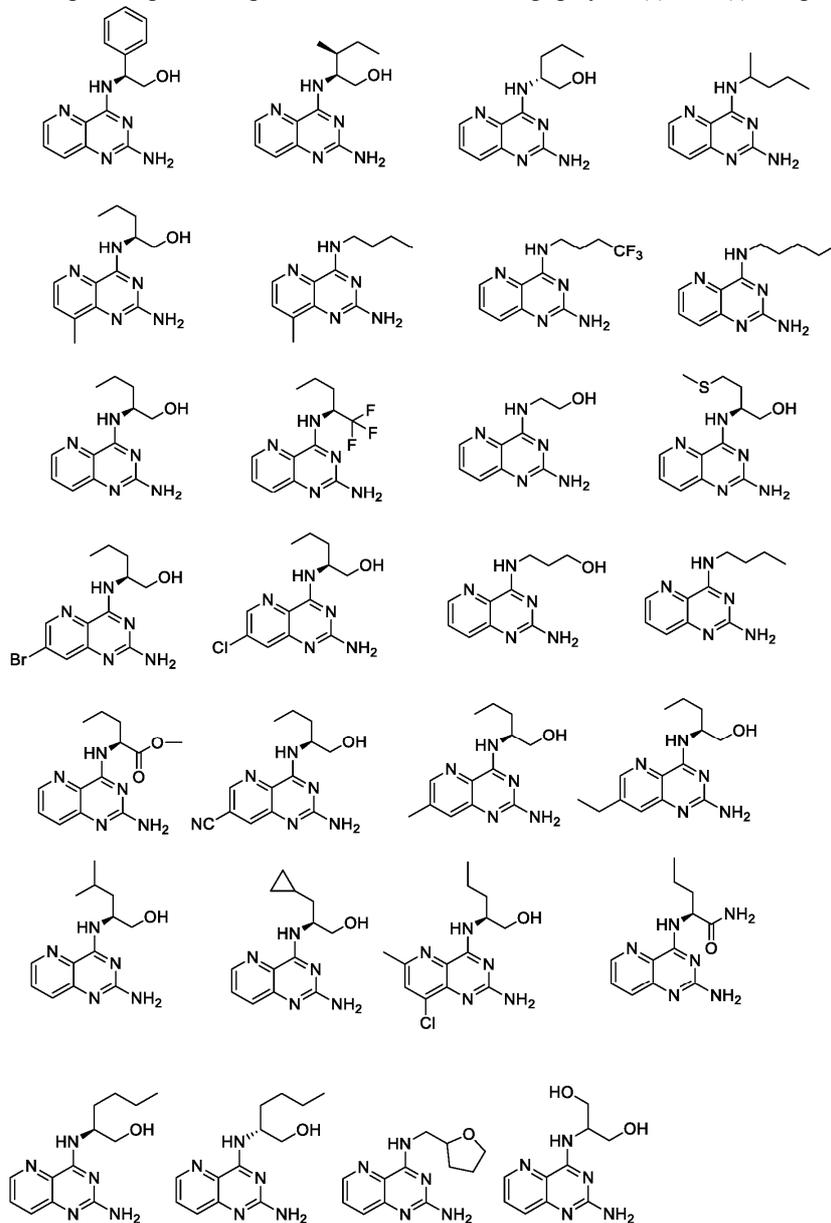
или его фармацевтически приемлемая соль.

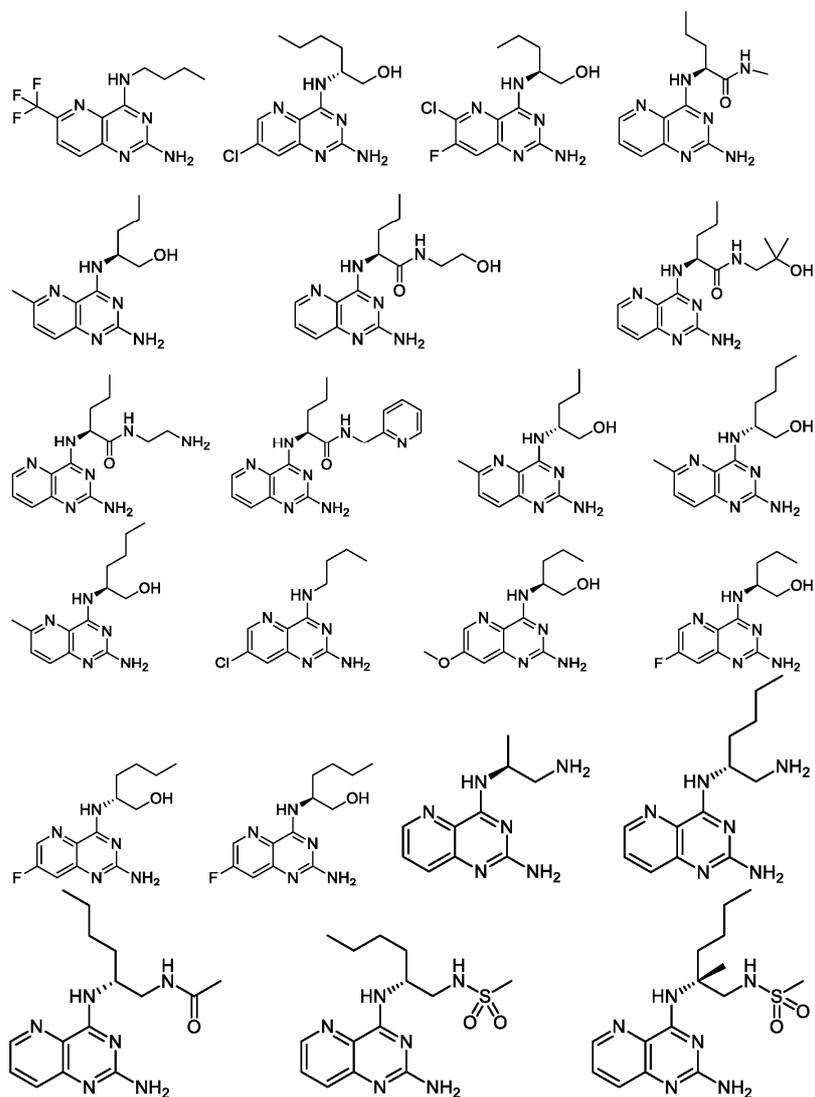
Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J) выбрано из:

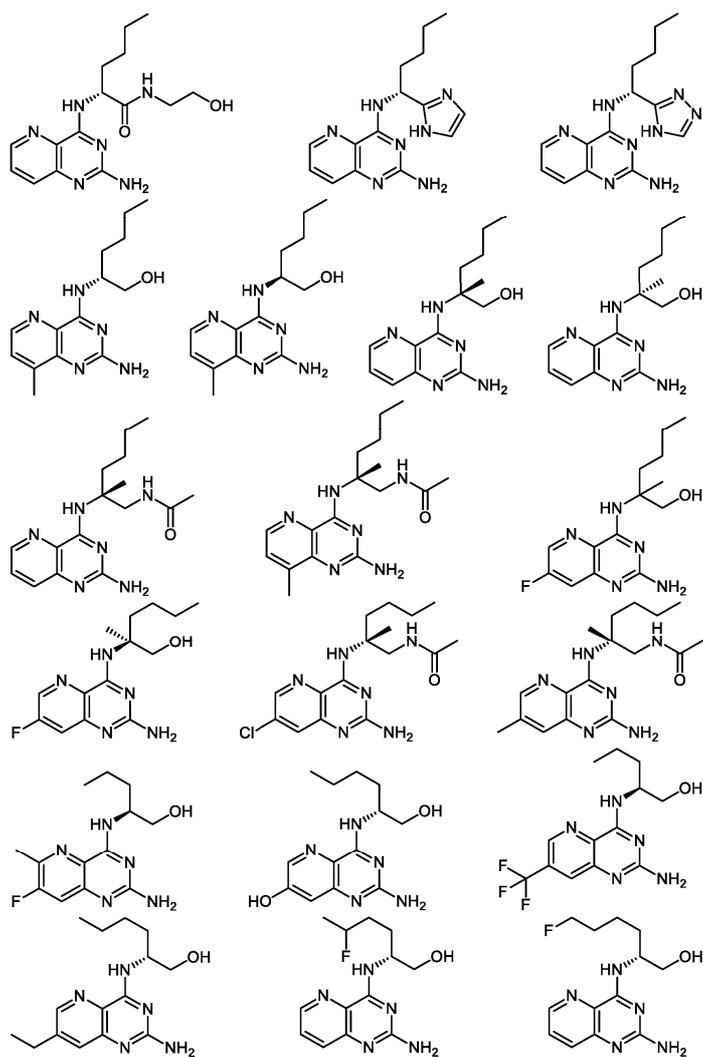


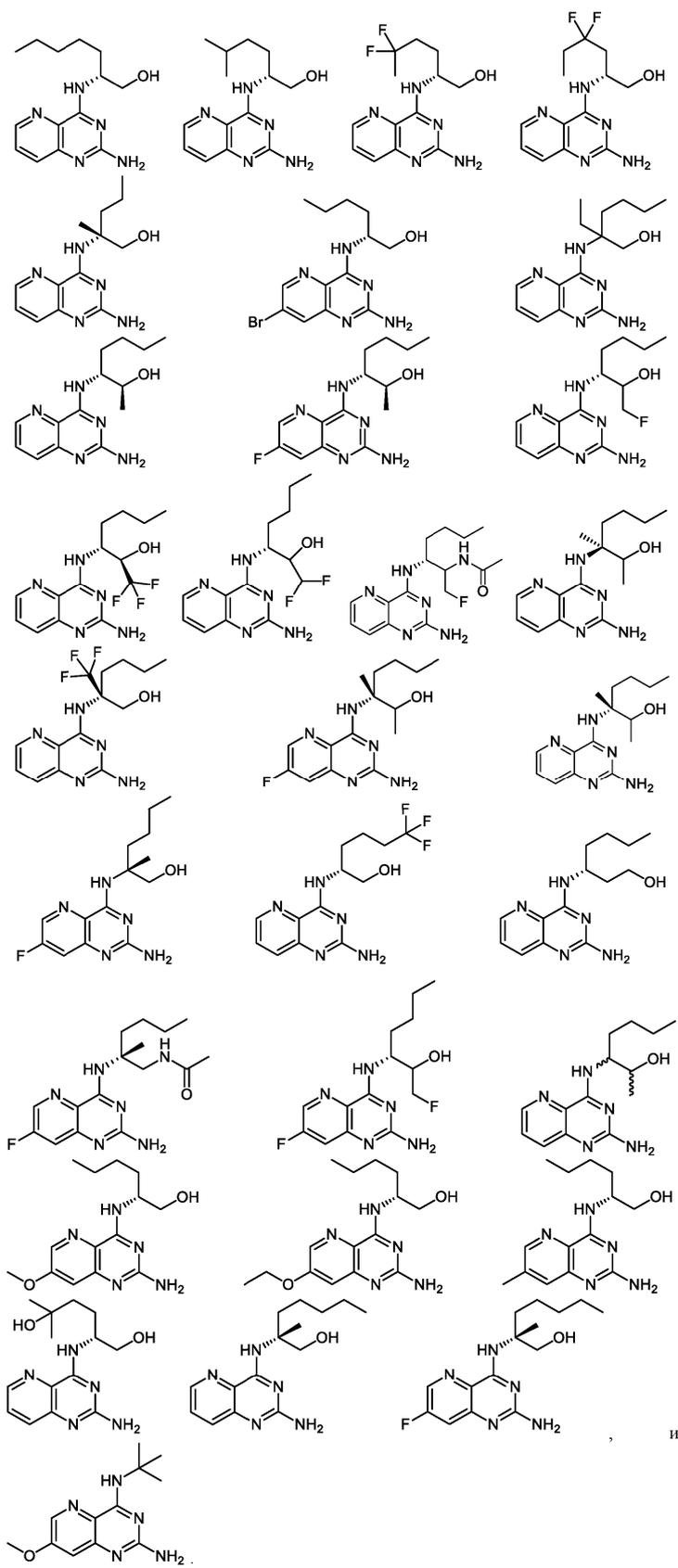
или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J) или (I) выбрано из:



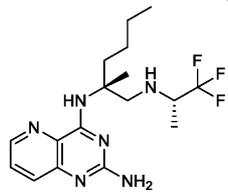
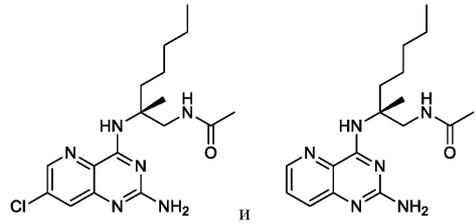
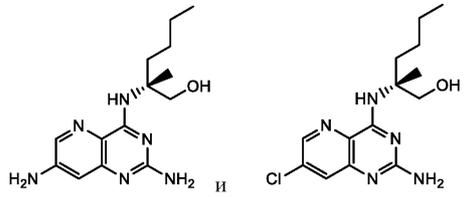
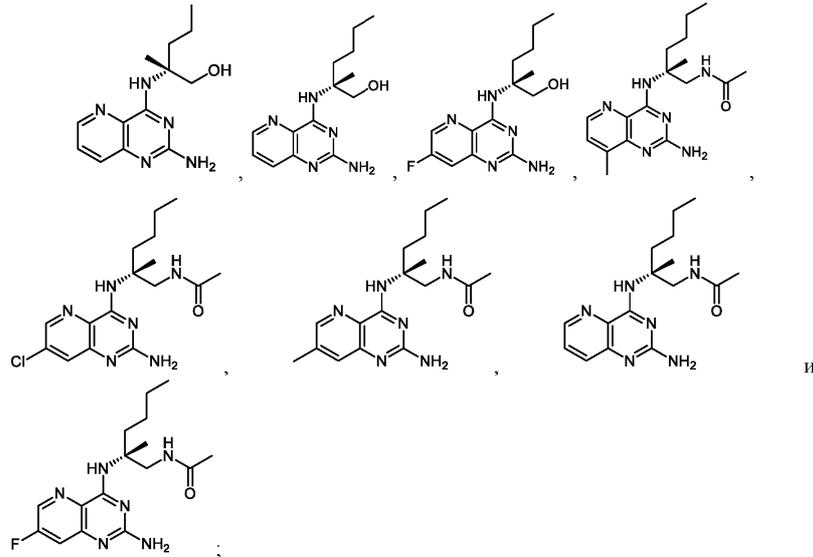


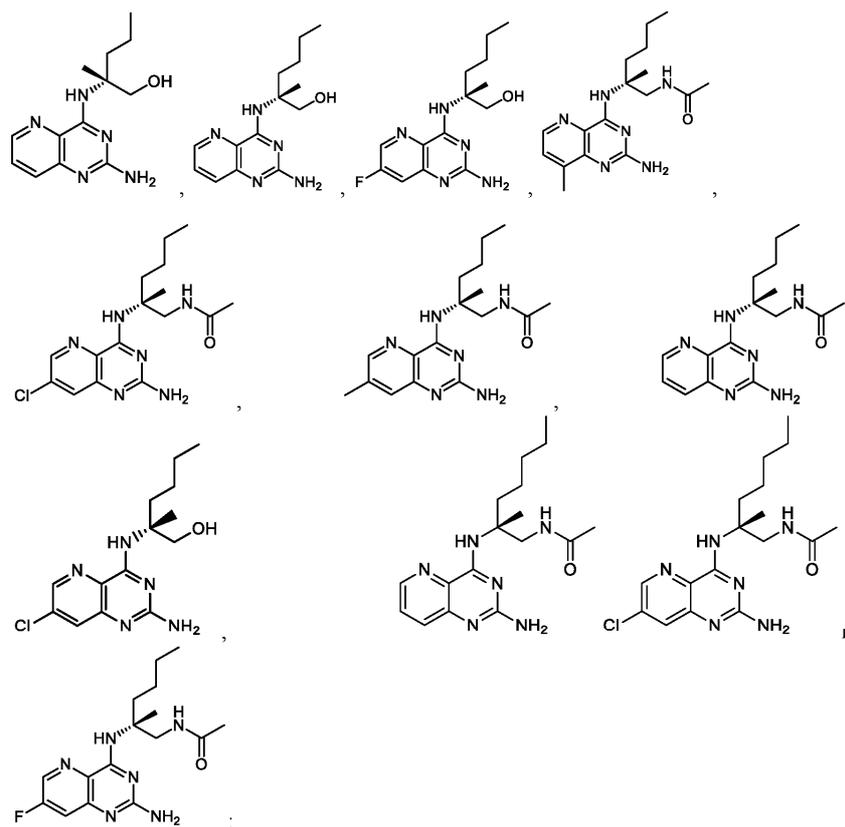




или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J), (I), (IV) или (IVa) выбрано из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем документе "соединение формулы (I)" включает соединения формулы (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd).

Композиции

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd)) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, как более подробно изложено ниже.

Фармацевтические композиции, содержащие раскрытые в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и тому подобное. Водные композиции могут быть получены в стерильной форме, и когда они предназначены для доставки способом, отличным от перорального, в целом могут быть изотоническими. Все композиции могут необязательно содержать вспомогательные вещества, такие как описанные в Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009. Вспомогательные вещества могут включать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и тому подобное. Согласно некоторым вариантам реализации предложена композиция в виде твердой лекарственной формы, включая твердую пероральную лекарственную форму.

Композиции включают композиции, подходящие для различных способов введения, включая пероральное введение. Композиции могут быть представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента (например, соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтической соли) с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Композиции могут быть получены путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими вспомогательными веществами или тонкоизмельченными твердыми вспомогательными веществами или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта. Методы и составы, в целом, описаны в The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Композиции, описанные в настоящем документе, которые подходят для перорального введения,

могут быть представлены в виде дискретных единиц (единичной дозированной формы), включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента. Согласно одному из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

Представленные в настоящем документе фармацевтические композиции включают одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более вспомогательных веществ, включая подслащающие агенты, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить приятный препарат. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Указанными вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, чтобы замедлить разложение и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить продолжительное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат в отдельности или с воском.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от субъекта, которому назначено лечение, и конкретного способа введения. Например, согласно некоторым вариантам реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, приготовленного с подходящим и удобным количеством фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество варьируется от примерно 5 до примерно 95% от общего количества композиций (масс: масс).

Согласно некоторым вариантам реализации композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd)) или его фармацевтически приемлемую соль в одном варианте не содержит агента, негативно влияющего на скорость метаболизма активного ингредиента. Таким образом, следует понимать, что композиции, содержащие соединение согласно настоящему описанию в одном аспекте не содержат агента, который будет влиять (например, замедлять, препятствовать или останавливать) на метаболизм соединения согласно настоящему описанию или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением настоящего описания. Также следует понимать, что любой из способов, наборов, изделий и т.п., подробно описанных в настоящем документе, в одном аспекте, не содержит агента, который будет влиять (например, замедлять, препятствовать или останавливать) на метаболизм соединения согласно настоящему описанию или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением настоящего описания.

Способы

Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний или состояний, реагирующих на модуляцию toll-подобных рецепторов (например, рецепторов TLR-8). Хотя не ограничиваясь какой-либо одной теорией, полагают, что соединения, раскрытые в настоящем описании, модулируют рецепторы TLR-8 в качестве агонистов. Как будет понятно специалистам в данной области техники модуляторы TLR-8 могут в некоторой степени модулировать другие toll-подобные рецепторы (например, TLR-7). Как таковые, согласно некоторым вариантам реализации раскрытые в настоящем документе соединения могут также модулировать TLR-7 в измеряемой степени. Согласно некоторым вариантам реализации те соединения, которые модулируют TLR-8 с более высокой степенью, чем TLR-7, считаются селективными модуляторами TLR-8. Типичные способы измерения каждого соединения в отношении модуляции TLR-7 и TLR-8 описаны в примерах, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации раскрытые в настоящем документе соединения являются селективными модуляторами TLR-8.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ модулирования TLR-8, включающий

введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму (например, человеку).

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ модулирования TLR-8 *in vitro*.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве инструмента исследования, например, для применения для идентификации модуляторов TLR-8.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения заболеваний или состояний у индивидуума (например, человека), нуждающегося в этом, включающим введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способы включают введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Лечение соединением согласно настоящему описанию обычно приводит к стимуляции иммунного ответа на конкретное заболевание или состояние, подвергаемое лечению. Заболевания или состояния, предусмотренные настоящим описанием, включают те, которые подвержены влиянию модуляции toll-подобных рецепторов (например, TLR-8). Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Типичные заболевания, расстройства и состояния включают, но не ограничиваются ими, состояния, связанные с аутоиммунностью, воспалением, аллергией, астмой, отторжением трансплантата, болезнью трансплантат против хозяина (GvHD), инфекционными заболеваниями, раком и иммунодефицитом.

Согласно некоторым вариантам реализации инфекционные заболевания включают такие заболевания, как гепатит А, гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), гепатит D (HDV), ВИЧ, папилломавирус человека (HPV), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), тяжелый острый респираторный синдром (SARS), грипп, парагрипп, цитомегаловирус, лихорадку денге, вирус простого герпеса-1, вирус простого герпеса-2, инфекцию лейшмании и респираторно-синцитиальный вирус. Согласно некоторым вариантам реализации инфекционные заболевания включают такие заболевания, как гепатит А, гепатит В (HBV), гепатит D (HDV), ВИЧ, папилломавирус человека (HPV), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), тяжелый острый респираторный синдром (SARS), грипп, парагрипп, цитомегаловирус, лихорадку денге, вирус простого герпеса-1, вирус простого герпеса-2, инфекцию лейшмании и респираторно-синцитиальный вирус.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения вирусной инфекции, включающий введение индивидууму (например, человеку) терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному из вариантов реализации способ может быть использован для индуцирования иммунного ответа против множественных эпитопов вирусной инфекции у человека. Индукция иммунного ответа против вирусной инфекции может быть оценена с использованием любой методики, известной специалистам в данной области техники для определения того, произошел ли иммунный ответ. Подходящие способы детектирования иммунного ответа для настоящего раскрытия включают, среди прочего, детектирование снижения вирусной нагрузки или антигена в сыворотке субъекта, детектирование IFN-гамма-секретирующих пептид-специфичных Т-клеток и детектирование повышенных уровней одного или более ферментов печени, таких как аланинтрансфераза (ALT) и аспартаттрансфераза (AST). Согласно одному из вариантов реализации детектирование IFN-гамма-секретирующих пептид-специфичных Т-клеток осуществляют с использованием ELISPOT-анализа. Другой вариант реализации включает снижение вирусной нагрузки, связанной с инфекцией HBV, включая снижение, которое измеряется с помощью ПЦР-тестирования.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ повышения эффективности вакцины путем совместного введения с вакциной терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму (например, человеку). Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить совместно с вакциной для усиления иммунного ответа, позволяя получать большее количество антител или путем обеспечения более продолжительной защиты. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в качестве адъювантов вакцины для повышения эффективности и реакции на иммунизацию определенным антигеном. Согласно некоторым вариантам реализации совместное введение соединений согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли с вакциной может влиять на то, как антиген вакцины будет презентируван иммунной системе, и повышает эффективность вакцины.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии. Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8. Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или со-

стояние представляет собой вирусную инфекцию, как указано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию TLR-8.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании также предложены способы лечения вирусной инфекции гепатита В, включающие введение индивидууму (например, человеку), инфицированному вирусом гепатита В, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Как правило, индивидуум страдает хронической инфекцией гепатита В, хотя в объем настоящего описания входит лечение людей с острой инфекцией вирусом гепатита В.

В настоящем описании также предложены способы лечения вирусной инфекции гепатита С, включающие введение индивидууму (например, человеку), инфицированному вирусом гепатита С, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Как правило, индивидуум страдает хронической инфекцией гепатита С, хотя в объем настоящего описания входит лечение людей с острой инфекцией HCV.

Лечение HBV или HCV в соответствии с настоящим описанием обычно приводит к стимуляции иммунного ответа против HBV или HCV у индивидуума (человека), инфицированного HBV или HCV, соответственно, и последующему снижению вирусной нагрузки HBV или HCV у инфицированного индивидуума. Примеры иммунных реакций включают продуцирование антител (например, IgG-антител) и/или продуцирование цитокинов, таких как интерфероны, которые модулируют активность иммунной системы. Реакция иммунной системы может представлять собой новую вызванную реакцию или может представлять собой усиление существующей иммунной реакции. В частности, системная реакция иммунной может представлять собой сероконверсию против одного или более антигенов HBV или HCV.

Как более подробно описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему описанию можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами индивидууму (например, человеку), инфицированному HBV или HCV. Дополнительные терапевтические агенты можно вводить инфицированному индивидууму (например, человеку) в то же время, что и соединение согласно настоящему описанию или до или после введения соединения согласно настоящему описанию. Например, согласно некоторым вариантам реализации при использовании для лечения или предотвращения HCV соединение согласно настоящему описанию можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из интерферонов, рибавирин или его аналогов, ингибиторов протеазы NS3 HCV, ингибиторов протеазы NS4 HCV, ингибиторов протеазы NS3/NS4 HCV, ингибиторов альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторов, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов NS5B полимеразы HCV, нуклеозидных ингибиторов NS5B полимеразы HCV, ингибиторов NS5A HCV, агонистов TLR-7, ингибиторов циклофилина, ингибиторов IRES HCV, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения HCV или их смесей. Конкретные примеры более подробно описаны ниже.

Кроме того, согласно некоторым вариантам реализации при использовании для лечения или предотвращения HBV соединение согласно настоящему описанию можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, модуляторов toll-подобного рецептора 7, модуляторов toll-подобного рецептора 8, модуляторов toll-подобных рецепторов 7 и 8, модуляторов toll-подобного рецептора 3, лигандов интерферона-альфа, ингибиторов HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, терапевтических вакцин HBV, профилактических вакцин HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК), ингибиторов е антигена вируса гепатита В, ингибиторов HBx, ингибиторов ссcDNA, HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, агонистов тимозина, цитокинов, ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов репликации рекомбинантного тимозина альфа-1 и вируса гепатита В, и их комбинаций. Конкретные примеры более подробно описаны ниже.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ для облегчения симптома, связанного с инфекцией HBV или инфекцией HCV, включающий введение индивидууму (человеку), инфицированному вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически эффективное количество является достаточным для облегчения симптома, связанного с инфекцией HBV или инфекцией HCV. Такие симптомы включают присутствие вирусных частиц HBV (или вирусных частиц HCV) в крови, воспаление печени, желтуху, мышечные боли, слабость и усталость.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ снижения скорости прогрессирования вирусной инфекции гепатита В или вирусной инфекции вируса гепатита С у индивидуума (например, человека), включающий введение индивидууму (например, человеку), инфици-

рованному вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически эффективное количество является достаточным для снижения скорости прогрессирования вирусной инфекции гепатита В или вирусной инфекции гепатита С. Скорость прогрессирования инфекции может сопровождаться измерением количества вирусных частиц HBV или вирусных частиц HCV в крови.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ снижения вирусной нагрузки, связанный с инфекцией HBV или инфекцией HCV, включающий введение индивидууму (например, человеку), инфицированному HBV или HCV, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически эффективное количество является достаточным для снижения вирусной нагрузки HBV или вирусной нагрузки HCV у индивидуума.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ индукции или усиления иммунного ответа против вируса гепатита В или вируса гепатита С у индивидуума (человека), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, где у индивидуума индуцируется новая иммунная реакция против вируса гепатита В или вируса гепатита С или у индивидуума усиливается иммунная реакция против вируса гепатита В или вируса гепатита С. Сероконверсия по отношению к HBV или HCV может быть индуцирована у индивидуума. Примеры иммунных реакций включают продуцирование антител, таких как молекулы антител IgG, и/или продуцирование молекул цитокинов, которые модулируют активность одного или более компонентов иммунной системы человека.

Согласно некоторым вариантам реализации иммунная реакция может быть индуцирована против одного или более антигенов HBV или HCV. Например, иммунная реакция может быть индуцирована против поверхностного антигена HBV (HBsAg) или против малой формы поверхностного антигена HBV (малый S-антиген) или против формы средней формы поверхностного антигена HBV (средний S-антиген) или против их комбинации. Опять же, в качестве примера, иммунная реакция может быть индуцирована против поверхностного антигена HBV (HBsAg), а также против других антигенов, полученных из HBV, таких как ядерная полимераза или х-белок.

Индукция иммунной реакции против HCV или HBV может быть оценена с использованием любого метода, известного специалистам в данной области техники для определения того, произошла ли иммунная реакция. Подходящие способы детектирования иммунной реакции для настоящего раскрытия включают, среди прочего, детектирование снижения вирусной нагрузки в сыворотке человека, например, путем измерения количества ДНК HBV или ДНК HCV в крови субъекта с использованием ПЦР-анализа и/или путем измерения количества анти-HBV-антител или анти-HCV антител в крови субъекта, используя способ, такой как ИФА.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения инфекции HBV. Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения инфекции HCV. Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции HBV. Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции HCV.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании также предложены способы лечения вирусной инфекции Retroviridae (например, вирусной инфекции ВИЧ) у индивидуума (например, человека), включающие введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании также предложены способы лечения инфекции ВИЧ (например, инфекции ВИЧ-1), включающий введение индивидууму (например, человеку) инфицированному вирусом ВИЧ, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован ВИЧ, но у которого не развился СПИД. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой индивидуума с риском развития СПИДа. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован вирусом ВИЧ и у которого развился СПИД.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения вирусной инфекции ВИЧ у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или задержки начала СПИДа у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ предотвращения инфекции ВИЧ у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум представляет собой индивидуума с риском заразиться вирусом ВИЧ, такого как индивидуум, у которого есть один или несколько факторов риска, которые, как известно, связаны с заражением вирусом ВИЧ.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения инфекции ВИЧ у индивидуума (например, человека), включающий введение соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения инфекции ВИЧ у индивидуума (например, человека), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсидов и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию вводят пациенту, у которого экспрессия активного гена ВИЧ была подавлена путем введения антиретровирусной терапии (включая комбинированную антиретровирусную терапию или "сART").

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ уменьшения латентного резервуара ВИЧ у человека, инфицированного ВИЧ, включающий введение человеку фармацевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию. Согласно некоторым вариантам реализации способ дополнительно включает введение одного или более агентов против ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации способ дополнительно включает введение антиретровирусной терапии (включая комбинированную антиретровирусную терапию) или "сART". Согласно некоторым вариантам реализации экспрессия активного гена ВИЧ у человека была подавлена путем введения антиретровирусной терапии (включая комбинированную антиретровирусную терапию) или "сART".

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии вирусной инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 или репликации вируса ВИЧ (например, ВИЧ-1) или СПИДа или задержки начала СПИДа у индивидуума (например, человека)).

Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения вирусной инфекции ВИЧ или репликации вируса ВИЧ или СПИДа или задержки начала СПИДа у индивидуума (например, человека). Согласно одному из вариантов реализации предложено соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении ВИЧ-инфекции или СПИДа или для применения в терапевтическом лечении или отсрочке начала СПИДа.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему описанию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения вирусной инфекции ВИЧ у индивидуума (например, человека). Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в профилактическом или терапевтическом лечении вирусной инфекции ВИЧ.

Согласно некоторым вариантам реализации в способах применения введение осуществляют индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в лечении. Согласно некоторым вариантам реализации в способах применения введение осуществляют индивидууму (например, человеку) с риском развития СПИДа.

В настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Согласно одному из вариантов реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль предназначено для применения в способе лечения вирусной инфекции ВИЧ или репликации вируса ВИЧ или СПИДа или задержки начала СПИДа у индивидуума (например, человека).

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединения формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ у индивидуума, нуждающемуся в этом. Согласно некоторым вариантам реали-

зации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован вирусом ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован вирусом ВИЧ, но у которого не развился СПИД. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой индивидуума с риском развития СПИДа. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум, нуждающийся в этом, представляет собой человека, который был инфицирован вирусом ВИЧ и у которого развился СПИД.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или задержки начала СПИДа.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении инфекции ВИЧ.

Согласно некоторым вариантам реализации инфекция ВИЧ представляет собой инфекцию ВИЧ-1.

Кроме того, соединения согласно настоящему описанию подходят для лечения рака или опухолей (включая дисплазии, такие как дисплазия матки). К ним относятся гематологические злокачественные опухоли, оральные карциномы (например, губы, языка или глотки), органов пищеварения (например, пищевода, желудка, тонкого кишечника, толстой кишки, задней кишки или прямой кишки), брюшины, печени и желчных путей, поджелудочной железы, респираторной системы, например гортани или легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), костей, соединительной ткани, кожи (например, меланома), груди, репродуктивных органов (фаллопиевой трубы, матки, шейки матки, яичков, яичек или простаты), мочевыводящих путей (например, мочевого пузыря или почек), мозговых и эндокринных желез, таких как щитовидная железа. Таким образом, соединения настоящего описания используют для лечения любого новообразования, включая не только гематологические злокачественные опухоли, но и солидные опухоли всех видов. Согласно некоторым вариантам реализации соединения подходят для лечения формы рака, выбранной из рака яичников, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака почки, рака мочевого пузыря, рака печени и колоректального рака.

Гематологические злокачественные опухоли в широком смысле определяются как пролиферативные нарушения клеток крови и/или их предшественников, в которых указанные клетки пролиферируют неконтролируемым образом. Анатомически гематологические злокачественные опухоли делятся на две первичные группы: лимфомы - злокачественные массы лимфоидных клеток, прежде всего, но не исключительно в лимфатических узлах, и лейкозы - новообразование, происходящее обычно из лимфоидных или миелоидных клеток и в первую очередь затрагивающее костный мозг и периферическую кровь. Лимфомы можно подразделить на болезнь Ходжкина и неходжкинскую лимфому (НХЛ). Последняя группа включает несколько различных представителей, которые могут быть выделены клинически (например, агрессивная лимфома, индолентная лимфома), гистологически (например, фолликулярная лимфома, лимфома клеток мантийной зоны) или на основе происхождения злокачественной клетки (например, В-лимфоцитарная, Т-лимфоцитарная). Лейкозы и связанные с ними злокачественные опухоли включают острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический лимфобластный лейкоз (CLL). Другие гематологические злокачественные опухоли включают дискразии плазматических клеток, включая множественную миелому и миелодиспластические синдромы.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию подходят для лечения В-клеточной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, рака фаллопиевой трубы, рака головы и шеи, рака яичников и рака брюшины.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию подходят для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка и/или колоректального рака. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию подходят для лечения рака предстательной железы, рака молочной железы и/или рака яичников. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию подходят для лечения рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения гиперпролиферативного заболевания, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой солидную опухоль. Согласно некоторым вариантам реализации рак выбирают из рака яичников, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака почки, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака и колоректального рака. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой лимфому. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой лимфому Ходжкина. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой неходжкинскую лимфому. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой В-клеточную лимфому. Согласно некоторым вариантам реализации рак выбирают из В-клеточной лимфомы; рака фаллопиевой трубы, рака головы и шеи, рака яичников и рака брю-

шины. Согласно некоторым вариантам реализации способ дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, которые более полно описаны в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка, колоректальный рак и/или рецидивирующую или метастатическую плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы и/или рак яичников. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка и/или колоректальный рак. Согласно некоторым вариантам реализации рак представляет собой рецидивирующую или метастатическую плоскоклеточную карциному.

Введение

Согласно некоторым вариантам реализации в способах применение введение осуществляют индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в лечении.

Дополнительные примеры заболеваний, расстройств или состояний включают псориаз, системную красную волчанку и аллергический ринит.

Согласно одному из вариантов реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для применения в способе лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака) у индивидуума (например, человека).

Также в настоящем документе предложено применение соединения согласно настоящему описанию (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

Введение.

Одно или более соединений согласно настоящему описанию (также называемых в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и тому подобное. Понятно, что предпочтительный путь может изменяться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, раскрытых в настоящем документе, состоит в том, что они перорально биодоступны и могут дозироваться перорально.

Соединение согласно настоящему описанию, такое как соединение формулы (I), можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение требуемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединения вводят в ежедневном или прерывистом режиме в течение продолжительности жизни индивидуума.

Дозировка или частота дозирования соединения согласно настоящему описанию могут быть скорректированы в ходе лечения на основании решения вводящего врача.

Соединение можно вводить индивидууму (например, человеку) в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам реализации соединения вводят один раз в день.

Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы лечения или предотвращения заболевания или состояния у человека, включающие введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. Поскольку модуляторы TLR-8 могут использоваться для лечения различных заболеваний или состояний, конкретные представители дополнительных терапевтических агентов будут зависеть от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению.

Соединение формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) можно вводить любым подходящим способом и способами, такими как пероральное или парентеральное (например, внутривенное) введение. Терапевтически эффективные количества соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) составляют примерно от 0,00001 мг/кг массы тела в день до примерно 10 мг/кг массы тела в день, или например от примерно 0,0001 мг/кг массы тела в день до примерно 10 мг/кг массы тела в день, или например примерно от 0,001 мг/кг массы тела в день до примерно 1 мг/кг массы тела в день, или например от примерно 0,01 мг/кг массы тела в день до примерно 1 мг/кг массы тела в день, или например примерно от 0,05 мг/кг массы тела в день до примерно 0,5 мг/кг массы тела в день, или например от примерно 0,3 мкг до примерно 30 мг в день, или например от примерно 30 мкг до примерно 300 мкг в день.

Соединение согласно настоящему описанию (например, любое соединение формулы (I) может быть комбинировано с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом дозированном количестве соединения согласно настоящему описанию (например, от 1 до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) составляют от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, на-

пример от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или например от примерно 0,1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или например от примерно 1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или например примерно от 1 мг на дозу до примерно 10 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) составляют примерно 1 мг на дозу или примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) составляют примерно 100 мг на дозу или примерно 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 или примерно 500 мг на дозу. Однократную дозу можно вводить почасово, ежедневно или еженедельно. Например, однократную дозу можно вводить один раз в 1 ч, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 или один раз каждые 24 ч. Однократную дозу можно вводить один раз в 1 день, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу можно вводить один раз в неделю, 2, 3 или один раз каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам реализации однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно вводить один раз в месяц.

Частота дозирования соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) будет определяться потребностями отдельного пациента и может составлять, например, один раз в день или два раза или более раз в день. Введение соединения продолжают до тех пор, пока это необходимо для лечения инфекции HBV или HCV. Например, соединение I можно вводить человеку, инфицированному HBV или HCV, в течение периода от 20 дней до 180 дней или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

Введение может быть прерывистым, с периодом в несколько или более дней, в течение которых пациент получает суточную дозу соединения формулы (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd) с последующим периодом в несколько или более дней, в течение которых пациент не получает суточной дозы соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней с последующим периодом от 7 до 21 дня, в течение которого пациент не получает дозу соединения, с последующим периодом (например, от 1 до 14 дней), в течение которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Альтернативные периоды введения соединения с последующим не введением соединения могут быть повторены по клиническим показаниям для лечения пациента.

Согласно одному из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно одному из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно другим вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно дополнительным вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации, когда соединение согласно настоящему описанию в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, компоненты композиции вводят в виде одновременном или последовательном режиме. При введении последовательно, комбинацию можно вводить за два или более введения.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию вводят с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение соединения согласно настоящему описанию с одним или более дополнительными терапевтическими агентами обычно

относится к одновременному или последовательному введению соединения согласно настоящему описанию и одного или более дополнительных терапевтических агентов, так что терапевтически эффективные количества соединения, раскрытого в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение единичных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, раскрытого в настоящем документе, в течение нескольких секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию, затем в течение нескольких секунд или минут вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию в течение нескольких секунд или минут. Согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему описанию, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 ч) единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 ч) единичной дозы соединения согласно настоящему описанию.

Комбинированная терапия для HBV

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции HBV у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции HBV у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции HBV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции HBV. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают, например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех дополнительных терапевтических агентов.

Согласно указанным выше вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против-HBV. Например, согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобных рецепторов (модуляторов TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В, соединений, нацеленных на внутренний антиген вируса гепатита В (HbcAg), ингибиторов циклофилина, терапевтических вакцин HBV, профилактических вакцин HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP (Na⁺-таурохолат совместно транспортирующий полипептид), антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, эндонуклеазных модуляторов, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов е антигена вируса гепатита В, белков рекомбинантного фагоцитарного рецептора А (SRA), ингибиторов Src киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов сссDNA, коротких шпилечных РНК (sshRNAs), HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы-1, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4, ингибиторов CD137, Ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-

лимфоцитарных аттенуаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Tugot, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз (TALENs), Ингибиторов репликации вируса гепатита В, соединений, таких как описанные в публикации заявки на патент США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), патенте США 8722054 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2014/0045849 (Janssen), публикации заявки на патент США № 2014/0073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), публикации заявки на патент США № 2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), публикации заявки на патент США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US 2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации заявки на патент США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенте США 8513184 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США № 2014/0343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), публикации заявки на патент США № 2013/0267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), публикации заявки на патент США № 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical) и других лекарственных средств для лечения HBV и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент дополнительно выбран из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), TCR-подобных антител, ингибиторов IDO, эпигенетических модификаторов сссDNA, IAPs ингибиторов, миметиков SMAC и соединений, таких как описанные в US 20100015178 (Incyte).

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, модуляторов toll-подобного рецептора 7, модуляторов toll-подобного рецептора 8, модуляторов toll-подобных рецепторов 7 и 8, модуляторов toll-подобного рецептора 3, лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, терапевтических вакцин HBV, профилактических вакцин HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК), ингибиторов е антигена вируса гепатита В, ингибиторов HBx, ингибиторов сссDNA, HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, агонистов тимозина, цитокинов, ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов ВТК и ингибиторов репликации вируса гепатита В, и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и ингибиторов IDO.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I) получено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения HBV. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV, такой как ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторы, модуляторы toll-подобных рецепторов (модуляторы TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), модуляторы tlr7, модуляторы tlr8, модуляторы tlr7 и tlr8, лиганды рецептора интерферона-альфа, ингибиторы гиалуронидазы, ингибиторы поверхностного антигена вируса гепатита В, соединения, нацеленные на внутренний антиген вируса гепатита В (HbcAg), ингибиторы циклофилина, ингибиторы входа вируса HBV, ингибиторы NTCP (Na⁺-гаурахолат совместно транспортирующий полипептид), эндонуклеазные модуляторы, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, ингибиторы е антигена вируса гепатита В, ингибиторы Src киназы, ингибиторы HBx, ингибиторы сссDNA, антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина, ингибиторы нуклеопротеинов (ингибиторы ядра или капсидного белка HBV), стимуляторы индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторы NOD2, стимуляторы NOD1, ингибиторы аргиназы-1, агонисты

STING, ингибиторы PI3K, активаторы рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторы рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторы CD160, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4, ингибиторы CD137, ингибиторы лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторы TIM-3, ингибиторы B- и T-лимфоцитарных аттенуаторов, ингибиторы CD305, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы ВТК, модуляторы TIGIT, модуляторы CD47, модуляторы SIRP альфа, модуляторы ICOS, модуляторы CD27, модуляторы CD70, модуляторы OX40, модуляторы NKG2D, модуляторы Tim-4, модуляторы B7-H4, модуляторы B7-H3, модуляторы NKG2A, модуляторы GITR, модуляторы CD160, модуляторы HEVEM, модуляторы CD161, модуляторы Axl, модуляторы Mer, модуляторы Tуго, и ингибиторы репликации вируса гепатита В, и их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV, такой как ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), эпигенетические модификаторы ссcDNA, ингибиторы IAPs, миметики SMAC и ингибиторы IDO.

Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки подходят для дозирования один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из:

(1) комбинированных лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®); адефовир + клевудина и GBV-015, а также комбинированных лекарственных средств, выбранных из ABX-203+ламивудин+PEG-IFNalpha, ABX-203+адефовир+PEG-IFNalpha и INO-9112 + RG7944 (INO-1800);

(2) ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, выбранных из группы, состоящей из безифовира, энтекавира (Baraclude®), адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира дипивоксила, тенофовира дипивоксила фумарата, тенофовира октадецилоксиэтилового эфира, телбивудина (Tyzeka®), прадефовира, клевудина, эмтрицитабина (Emtriva®), рибавирина, ламивудина (Epivir-HBV®), фосфазида, фамцикловира, SNC-019754, FMCA, фузолина, AGX-1009 и метакавира, а также ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, выбранных из AR-II-04-26 и HS-10234;

(3) иммуномодуляторов, выбранных из группы, состоящей из ринтатолимода, имидазола гидрохлорида, Ингарон, dermaVir, plaquenil (гидроксихлорохин), proleukin, гидроксимочевины, микофенолята мофетила (MPA) и сложнэфирного производного микофенолята мофетила (MMF), WF-10, рибавирина, IL-12, полимерного полиэтиленimina (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 и IR-103, а также иммуномодуляторов, выбранных из INO-9112, полимерного полиэтиленimina (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 и IR-103;

(4) модуляторов toll-подобного рецептора 7, выбранных из группы, состоящей из GS-9620, GSK-2245035, имиквимода, резиквимода, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 и RG-7795;

(5) модуляторов toll-подобного рецептора 8, выбранных из группы, состоящей из мотолимода, резиквимода, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463;

(6) модуляторов toll-подобного рецептора 3, выбранных из группы, состоящей из ринтатолимода, poly-ICLC, MCT-465, MCT-475, Riboxhon, Riboxhim и ND-1.1;

(7) лигандов рецептора интерферона-альфа, выбранных из группы, состоящей из интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа 1b (Нарген®), Veldona, Infracure, Роферон-А, YPEG-интерферона альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерон, Alfarona, Ингарон (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперкомпонентный интерферон), пэг-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Мультиферон®, интерферона альфа-n1 (Humoferon®), интерферона бета-1a (Авонекс®), Shaferon, интерферона альфа-2b (АХХО), Альфаферон, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферона-альфа 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Интермакс Alpha, Реальдирон, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Кальферон, Pegnano, Feronsure, PegiНер, интерферона альфа 2b (Zyudus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Амега), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Амега), Реаферон-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alpha-2b и Interapo (Interapa);

(8) ингибиторов гиалуронидазы, выбранных из группы, состоящей из астодримера;

(9) модуляторов IL-10;

(10) ингибиторов HBsAg, выбранных из группы, состоящей из HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C и REP 9AC, а также ингибиторов HBsAg, выбранных из REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 и REP-006 и REP-

9AC;

(11) модуляторов toll-подобного рецептора 9, выбранных из CYT003, а также модуляторов toll-подобного рецептора 9, выбранных из CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IMO-9200, агатолимода, DIMS-9054, DV-1179, AZD-1419, MGN-1703 и CYT-003-QbG10;

(12) ингибиторов циклофилина, выбранных из группы, состоящей из OCB-030, SCY-635 и NVP-018;

(13) профилактических вакцин HBV выбранных из группы, состоящей из Hexaxim, HepLisav, Mosquirix, вакцины DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцины DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактической вакцины против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, рекомбинантной вакцины против гепатита В (внутримышечная, Kangtai Biological Products), рекомбинантной вакцины против гепатита В (дрожжи Hansenula polymorpha, внутримышечная, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцины DTP-Hib-HBV, вакцины DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, DTwP-Hep вакцины B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, вакцины rhHBsAG и вакцины DTaP-rHB-Hib;

(14) терапевтических вакцин HBV, выбранных из группы, состоящей из комплекса HBsAG-HBIG, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутривенная), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидной вакцины (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцины im/TriGrid/антиген, Mega-CD40L-адъювантной вакцины, HepB-v, NO-1800, рекомбинантной основанной на VLP терапевтической вакцины (инфекция HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, и Lm HBV, а также терапевтических вакцин HBV, выбранных из FP-02.2 и RG7944 (INO-1800);

(15) ингибиторов входа вируса HBV, выбранных из группы, состоящей из Myrcludex B;

(16) антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, выбранного из группы, состоящей из ISIS-HBVRx;

(17) коротких интерферирующих РНК (миРНК), выбранных из группы, состоящей из ТКМ-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, ddRNAi и ARC-520;

(18) эндонуклеазных модуляторов, выбранных из группы, состоящей из PGN-514;

(19) ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, выбранных из группы, состоящей из Trimidox;

(20) ингибиторов е антигена вируса гепатита В выбранных из группы, состоящей из вогонина;

(21) антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, выбранных из группы, состоящей из GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 и терапии полностью человеческими моноклональными антителами (вирусная инфекция гепатита В, Humabs BioMed), а также HBV-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, выбранных из IV Hepabulin SN;

(22) антител к HBV, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, выбранных из группы, состоящей из Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omgr-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулина гепатита В (внутривенная, pH4, инфекция HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088);

(23) антагонистов хемокина CCR2, выбранных из группы, состоящей из пропагерманиум;

(24) агонистов тимозина, выбранных из группы, состоящей из Тималфазина;

(25) цитокинов, выбранных из группы, состоящей из рекомбинантного IL-7, CYT-107, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex); рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus) и целмолейкина, а также цитокинов, выбранных из IL-15, IL-21, IL-24;

(26) ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV) выбранных из группы, состоящей из NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотиадин мезилата и DVR-23;

(27) стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, выбранных из группы, состоящей из SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 и ORI-7170;

(28) стимуляторов NOD2, выбранных из группы, состоящей из SB-9200;

(29) рекомбинантного тимозина альфа-1, выбранного из группы, состоящей из NL-004 и ПЭГилированного тимозина альфа 1;

(30) ингибиторов репликации вируса гепатита В, выбранных из группы, состоящей из изотиафлудина, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie;

(31) ингибиторов Р13К, выбранных из группы, состоящей из иделалисиба, AZD-8186, бупарлисиба, CLR-457, пиктилисиба, нератиниба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиба, дувелисиба, UCB-5857, тазелисиба, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, CAI оротата, перифосина, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиба, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, пиларалисиба, BAY-1082439, piquitinib мезилата, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиба, LY-3023414, SAR-260301 и CLR-1401;

(32) ингибиторов сссDNA, выбранных из группы, состоящей из BSBI-25;

(33) PD-L1 ингибиторов, выбранных из группы, состоящей из MEDI-0680, RG-7446, дурвалумаба, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 и BMS-936559;

(34) PD-1 ингибиторов, выбранных из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, BGB-108 и mDX-400;

(35) ингибиторов ВТК, выбранных из группы, состоящей из АСР-196, дазатиниба, ибрутиниба, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, спебрутиниба, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, AC-0025;

(36) других лекарственных средств для лечения HBV выбранных из группы, состоящей из гентиопикрина (гентиопикросид), нитазоксанида, биринапанта, NOV-205 (Molixan; BAM-205), олиготида, мивотилата, ферона, левамизола, Ka Shu Ning, аллоферона, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеанолевой кислоты, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbama, IBPB-0061A, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, Jiantantai (Ganxikang), пикрозид, GA5 NM-HBV, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B и ZH-2N, а также других лекарственных средств для лечения HBV, выбранных из восстановленного глутатиона и RO-6864018; и

(37) соединений, описанных в US 20100143301 (Gilead Sciences), US 20110098248 (Gilead Sciences), US 20090047249 (Gilead Sciences), US 8722054 (Gilead Sciences), US 20140045849 (Janssen), US 20140073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 20140350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 20080234251 (Array Biopharma), US 20080306050 (Array Biopharma), US 20100029585 (Ventirx Pharma), US 20110092485 (Ventirx Pharma), US 20110118235 (Ventirx Pharma), US 20120082658 (Ventirx Pharma), US 20120219615 (Ventirx Pharma), US 20140066432 (Ventirx Pharma), US 20140088085 (VentirxPharma), US 20140275167 (Novira therapeutics), US 20130251673 (Novira therapeutics), US 8513184 (Gilead Sciences), US 20140030221 (Gilead Sciences), US 20130344030 (Gilead Sciences), US 20130344029 (Gilead Sciences), US 20140343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), US 20130267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), US 20140330015 (Ono pharmaceutical), US 20130079327 (Ono pharmaceutical), и US 20130217880 (Ono pharmaceutical), и соединений, описанных в US 20100015178 (Incyte). Также в перечень выше включены:

(38) ингибиторы IDO, выбранные из группы, состоящей из эпикадостата (INCB24360), F-001287, ресминоста (4SC-201), SN-35837, NLG-919, GDC-0919 и индоксимода;

(39) ингибиторы аргиназы, выбранные из СВ-1158, С-201 и ресминоста; и

(40) цитотоксические ингибиторы Т-лимфоцитарного белка 4 (ipi4), выбранные из ипилумимаба, белатацепта, PSI-001, PRS-010, тремелимумаба и JHL-1155.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно другим вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно дополнительным вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

Согласно конкретному варианту реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы HBV. Согласно другому конкретному варианту реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобных рецепторов (модуляторов TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, терапевтических вакцин HBV, профилактических вакцин HBV ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, эндонуклеазных модуляторов, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов е антигена вируса гепатита В, белков рекомбинантного фагоцитарного рецептора А (SRA), ингибиторов Src киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов сссDNA, коротких шпилечных РНК (sshRNAs), HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой

гена 1, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы-1, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеточных киллеров, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4, ингибиторов CD137, ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарных аттенуаторов, CD305 ингибиторов, PD-1 ингибиторов ингибиторов, PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз (TALENs) и ингибиторов репликации вируса гепатита В. Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент дополнительно выбран из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), TCR-подобных антител, эпигенетических модификаторов ссcDNA, ингибиторов IAPs, миметиков SMAC и ингибиторов IDO.

Согласно другому конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов ссcDNA, HBV-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, коротких шпилечных РНК (sshRNAs) и ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV).

Согласно другому конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют ингибитором ДНК-полимеразы HBV, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобных рецепторов (модуляторов TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин HBV, HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы-1, ингибиторов PI3K и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов ссcDNA, HBV-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, коротких шпилечных РНК (sshRNAs) и ингибиторов нуклеопротеинов (Ингибиторов ядра или капсидного белка HBV). Согласно некоторым вариантам реализации один или два дополнительных терапевтических агента дополнительно выбраны из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), TCR-подобных антител и ингибиторов IDO.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами выбранных из адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (EpiVir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Инtron®), Мультиферон®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Инtron А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Аво-некс®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферон альфа-2b (АХХО), Альфаферона, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Интермакс Alpha, Реальдирон, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфаинтерферона 2b, Кальферон, Pegnano, Feronsure, PegiHep, интерферон альфа 2b (Zydus-Cadila), Optipreg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Amega), интерферон альфа-2b (Virchow), пэгинтерферон альфа-2b (Amega), Реаферон-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с энтекавиром (Baraclude®), адефовиром (Hepsera®),

тенофовиром дизопроксилем фумаратом (Viread®), тенофовиром алафенамидом, тенофовиром, тенофовиром дизопроксилем, тенофовиром алафенамидом фумаратом, тенофовиром алафенамидом гемифумаратом, телбивудином (Tyzeka®) или ламивудином (EpiVir-HBV®)

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с энтекавиром (Baraclude®), адефовиром (Hepsera®), тенофовиром дизопроксилем фумаратом (Viread®), тенофовиром алафенамидом гемифумаратом, телбивудином (Tyzeka®) или ламивудином (EpiVir-HBV®).

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором PD-1. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором PD-L1. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль комбинируют с ингибитором IDO. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль комбинируют с ингибитором IDO и ингибитором PD-1. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором IDO и ингибитором PD-L1. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с модулятором TLR7, таким как GS-9620.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с модулятором TLR7 и ингибитором IDO. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с модулятором TLR7, таким как GS-9620, и ингибитором IDO, таким как эпакадостат.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с (4-амино-2-бутокси-8-({3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}метил)-7,8-дигидроптеридин-6(5H)-он) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем документе GS-9620 (4-амино-2-бутокси-8-({3-[(пирролидин-1-ил)метил]фенил}метил)-7,8-дигидроптеридин-6(5H)-он) включает его фармацевтически приемлемые соли. *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (18), pp 7324-7333.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: энтекавира (Baraclude®), адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®) или ламивудина (EpiVir-HBV®), и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобных рецепторов (модуляторов TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, терапевтических вакцин HBV, профилактических вакцин HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, эндонуклеазных модуляторов, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов е антигена вируса гепатита В, белков рекомбинантного фагоцитарного рецептора А (SRA), ингибиторов Src киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов сссDNA, коротких шпилечных РНК (sshRNAs), HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов аргиназы-1, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, CD160 ингибиторов, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4, CD137 ингибиторов, ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), TIM-3 ингибиторов, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарных аттенуаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, PEG-интерферона лямбда, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Ax1, модуляторов Mer, модуляторов Туго, gene модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз (TALENs) и ингибиторов репликации вируса гепатита В. Согласно некото-

рым вариантам реализации по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент дополнительно выбран из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), TCR-подобных антител, ингибиторов IDO, эпигенетических модификаторов ссcDNA, IAPs ингибиторов и миметиков SMAC.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: энтекавира (Baraclude®), адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®) или ламивудина (EpiVir-HBV®) и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферон®, интерферона альфа 1b (Nargen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Авонекс®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutecta, Shaferon, интерферона альфа-2b (АХХО), Альфаферона, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), Ферона, интерферон-альфа 2 (СJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Интермакс Alpha, Реальдирон, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфаинтерферона 2b, Кальферон, Pegnano, Feronsure, PegiHep, интерферона альфа 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферон альфа-2b (Amega), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Amega), Реаферон-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: энтекавира (Baraclude®), адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®) или ламивудина (EpiVir-HBV®), и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов ссcDNA, HBV-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, коротких шпилечных РНК (sshRNAs) и ингибиторов нуклеопротеинов (ингибиторов ядра или капсидного белка HBV).

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: энтекавира (Baraclude®), адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®) или ламивудина (EpiVir-HBV®), одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобных рецепторов (модуляторов TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин HBV, HBV-антител, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, PD-1 ингибиторов, PD-L1 ингибиторов, ингибиторов аргиназы-1, ингибиторов PI3K и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов ссcDNA, HBV-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, коротких шпилечных РНК (sshRNAs), и ингибиторов нуклеопротеинов (Ингибиторов ядра или капсидного белка HBV). Согласно некоторым вариантам реализации один или два дополнительных терапевтических агента дополнительно выбраны из ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), TCR-подобных антител и ингибиторов IDO.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комби-

нируют с 10 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от примерно 1 до примерно 150 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 100-400 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 или 300-400 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 250 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 150 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от примерно 1 до примерно 150 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, и один или более дополнительных активных ингредиентов для лечения HBV, для применения в способе лечения или предотвращения HBV.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения или предотвращения HBV, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с одним или более дополнительных терапевтических агентов для лечения HBV.

Комбинированная терапия для HCV

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции HCV у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции HCV у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции HCV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции HCV.

Согласно указанным выше вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против HCV. Например, согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферонов, рибавирин или его аналогов, ингибиторов NS3 протеазы HCV, Ингибиторов NS4 протеазы HCV, HCV ингибиторов NS3/NS4, ингибиторов альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторов, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов NS5B полимеразы HCV, ненуклеозидных ингибиторов NS5B полимеразы HCV, ингибиторов NS5A HCV, агонистов TLR-7, ингибиторов циклофилина, ингибиторов IRES HCV и фармакокинетических усилите-

лей, соединений, таких как описанные в US 2010/0310512, US 2013/0102525 и WO 2013/185093, или их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) получено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения HCV. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HCV, такой как интерфероны, рибавирин или его аналоги, ингибиторы NS3 протеазы HCV, ингибиторы NS4 протеазы HCV, HCV ингибиторы NS3/NS4, ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторы, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы NS5B полимеразы HCV, нуклеозидные ингибиторы NS5B полимеразы HCV, ингибиторы NS5A HCV, агонисты TLR-7, ингибиторы циклофилина, ингибиторы IRES HCV и фармакокинетические усилители, или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки подходят для дозирования один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из:

(1) интерферонов, выбранных из группы, состоящей из пегилированного α IFN-альфа 2b (PEG-Интрон), пегилированного α IFN-альфа 2a (Pegasys), α IFN-альфа 2b (Интрон А), α IFN-альфа 2a (Роферон А), интерферона альфа (MOR-22, OPC-18, Альфаферона, Альфанатив, Мультиферон, субалин), интерферона альфакон-1 (Инферген), интерферона альфа-n1 (Веллферон), интерферона альфа-n3 (Альферон), интерферона-бета (Авонекс, DL-8234), интерферона-омега (omega DUROS, Biomed 510), альбинтерферона альфа-2b (Альбуферон), IFN альфа XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, гликозилированного интерферона альфа-2b (AVI-005), PEG-Инфергена, Пегилированного интерферона лямбда (Пегилированного IL-29) или белеферона, IFN альфа-2b XL, α IFN-альфа 2a, консенсус IFN альфа, инфергена, ребифа, пегилированного IFN-бета, перорального интерферона альфа, ферона, реферона, интермакса альфа, α -IFN-бета и инферген + активмунрибавирин и аналогов рибавирина, например, ребетол, копегуса, VX-497 и вирамидина (тарибавирин);

(2) рибавирина и его аналогов, выбранных из группы, состоящей из рибавирина (Ребетол, Копегус) и тарибавирина (Вирамидин);

(3) ингибиторов NS5A, выбранных из группы, состоящей из Соединения А.1 (описанного ниже), Соединения А.2 (описанного ниже), Соединения А.3 (описанного ниже), АВТ-267, Соединения А.4 (описанного ниже), JNJ-47910382, даклатавира (BMS-790052), АВТ-267, Саматасвира, МК-8742, МК-8404, EDP-239, IDX-719, PPI-668, GSK-2336805, АСН-3102, А-831, А-689, AZD-2836 (А-831), AZD-7295 (А-689) и BMS-790052;

(4) ингибиторов NS5В полимеразы, выбранных из группы, состоящей из софосбувира (GS-7977), Соединения А.5 (описанного ниже), Соединения А.6 (описанного ниже), АВТ-333, Соединения А.7 (описанного ниже), АВТ-072, Соединения А.8 (описанного ниже), тегибувира (GS-9190), GS-9669, TMC647055, АВТ-333, АВТ-072, сетробувира (ANA-598), IDX-21437, филибувира (PF-868554), VX-222, IDX-375, IDX-184, IDX-102, BI-207127, валопицитабина (NM-283), PSI-6130 (R1656), PSI-7851, BCX-4678, несбувира (HCV-796), BILB 1941, МК-0608, NM-107, R7128, VCH-759, GSK625433, XTL-2125, VCH-916, JTK-652, МК-3281, VBY-708, A848837, GL59728, А-63890, А-48773, А-48547, BC-2329, BMS-791325, BILB-1941, AL-335, AL-516 и АСН-3422;

(5) ингибиторов протеазы (NS3, NS3-NS4), выбранных из группы, состоящей из Соединения А.9, Соединения А.10, Соединения А.11, АВТ-450, Соединения А.12 (описанного ниже), симепревира (TMC-435), боцепревира (SCH-503034), нарлапревира (SCH-900518), ванипревира (МК7009), МК-5172, данопревира (ITMN-191), совапревира (АСН-1625), нецепревира (АСН-2684), Телапревира (VX-950), VX-813, VX-500, фалдапревира (BI-201335), асунапревира (BMS-650032), BMS-605339, VBY-376, PHX-1766, YH5531, BILN-2065, и BILN-2061;

(6) ингибиторов альфа-глюкозидазы 1, выбранных из группы, состоящей из целгосивира (MX-3253), Миглитола и UT-231В;

(7) гепатопротекторов, выбранных из группы, состоящей из эмрикасана (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибилина и MitoQ;

(8) TLR-7 агонистов, выбранных из группы, состоящей из имиквимода, 852А, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025) и SM-360320;

(9) ингибиторов циклофилина, выбранных из группы, состоящей из DEBIO-025, SCY-635 и NIM811;

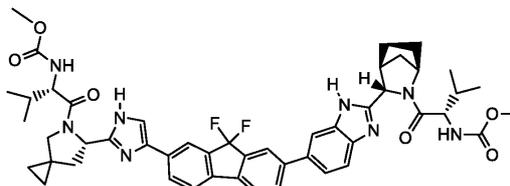
(10) ингибиторов IRES HCV, выбранных из группы, состоящей из MCI-067;

(11) фармакокинетических усилителей, выбранных из группы, состоящей из BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 и рокситромицина; и

(12) других агентов против HCV, выбранных из группы, состоящей из тимозина альфа 1 (Zadaxin), нитазоксанида (Alina, NTZ), BIVN-401 (виростат), PYN-17 (альтирекс), KPE02003002, актилона (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, цивацера, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацина, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Бавитук-

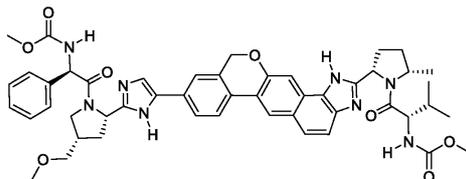
симаба, MDX-1106 (ONO-4538), Оглуфанида, VX-497 (меримеподиб) NIM811, производных бензимидазола, производных бензо-1,2,4-тиадиазина и производных фенилаланина;

Соединение А.1 представляет собой ингибитор NS5A белка HCV и представлено следующей химической структурой:

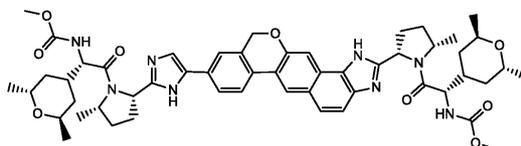


(см., например, публикацию заявки на патент США № 20100310512 А1).

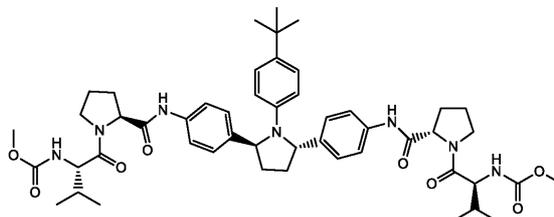
Соединение А.2 представляет собой ингибитор NS5A и представлено следующей химической структурой:



Соединение А.3 представляет собой ингибитор NS5A и представлено следующей химической структурой:

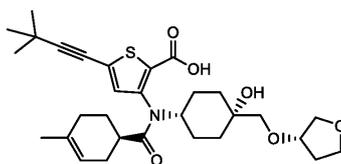


Соединение А.4 представляет собой ингибитор NS5A и представлено следующей химической структурой:

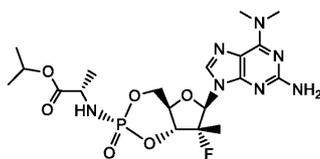


(см. публикацию заявки на патент США № 2013/0102525 и указанные в ней ссылки.)

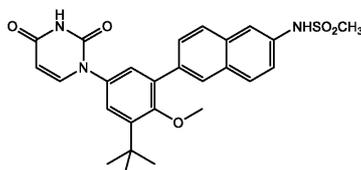
Соединение А.5 представляет собой ингибитор NS5B Thumb II полимеразы и представлено следующей химической структурой:



Соединение А.6 представляет собой пролекарство нуклеотидного ингибитора, предназначенным для ингибирования репликации вирусной РНК посредством NS5B полимеразы HCV, и представлено следующей химической структурой:

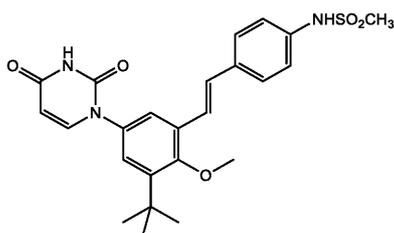


Соединение А.7 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей структурой:



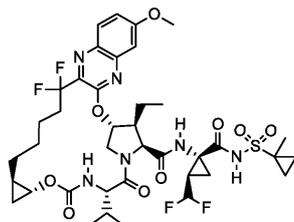
(см. публикацию заявки на патент США № 2013/0102525 и указанные в ней ссылки).

Соединение А.8 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей структурой:

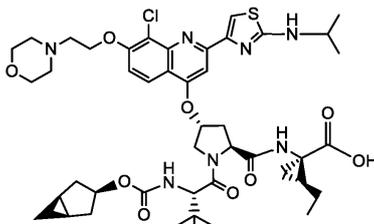


(см. публикацию заявки на патент США № 2013/0102525 и указанные в ней ссылки).

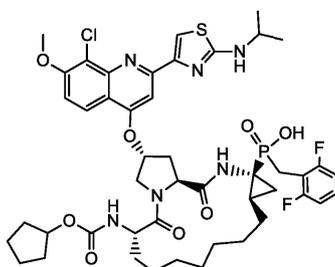
Соединение А.9 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей химической структурой:



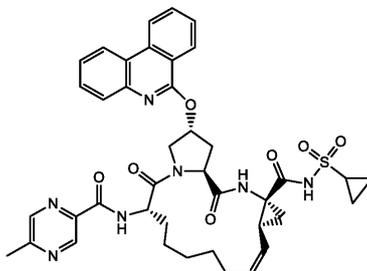
Соединение А.10 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей химической структурой:



Соединение А.11 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей химической структурой:

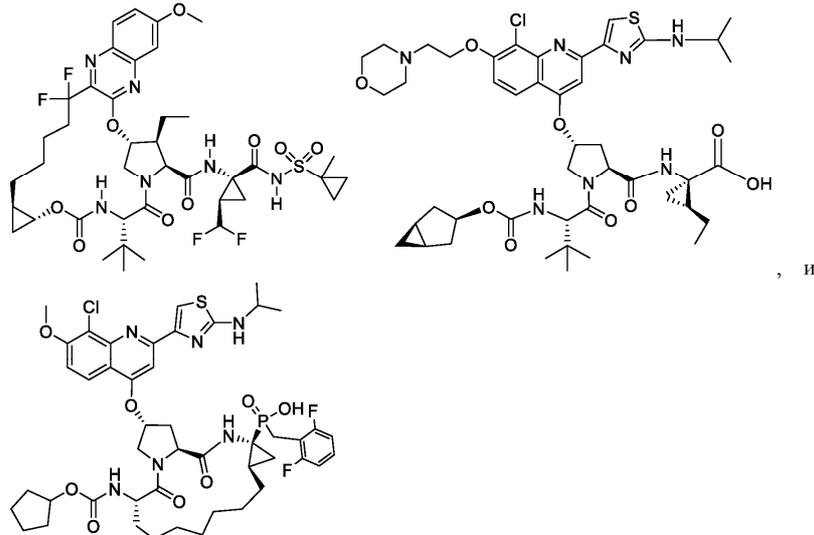


Соединения А.12 представляет собой ингибитор полимеразы HCV и представлено следующей химической структурой:

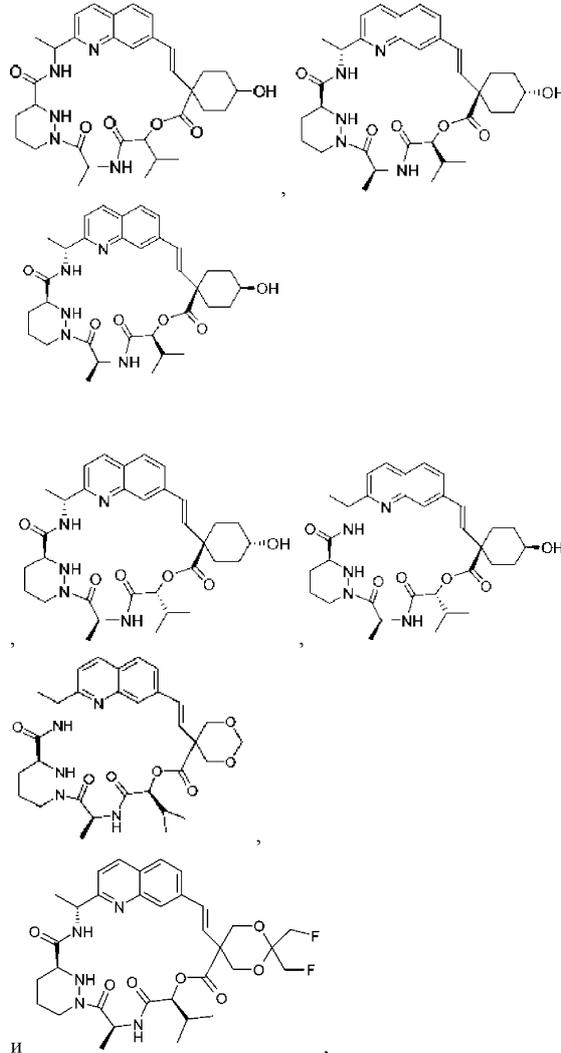


(см. публикацию заявки на патент США № 2013/0102525 и указанные в ней ссылки).

Согласно одному из вариантов реализации дополнительный терапевтический агент, применяемый в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, представляет собой ингибитор NS3 протеазы HCV. Неограничивающие примеры включают следующее:



Согласно другому варианту реализации дополнительный терапевтический агент, применяемый в комбинации с фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе, представляет собой ингибитор циклофилина, включающий, например, ингибитор циклофилина, раскрытый в WO 2013/185093. Неограничивающие примеры в дополнение к перечисленным выше включают следующие:



и стереоизомеры и смеси их стереоизомеров.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором NS5B полимеразы HCV. Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически

вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с МК-3682. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с АСН-3422. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с АЛ-335. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с АСН-3422 + АСН-3102. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с АСН-3422 + соапревиром + АСН-3102. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с GS-5816. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с GS-9857. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с IDX-21459. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с боцепревиром. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с ледипасвиром. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль совместно вводят с АЛ-516.

В различных способах соединения А.1 вводят в количестве в диапазоне от примерно 10 мг/сутки до примерно 200 мг/сутки. Например, количество соединения А.1 может составлять примерно 30 мг/сутки, примерно 45 мг/сутки, примерно 60 мг/сутки, примерно 90 мг/сутки, примерно 120 мг/сутки, примерно 135 мг/сутки, примерно 150 мг/сутки, примерно 180 мг/сутки. В некоторых способах соединения А.1 вводят при примерно 90 мг/сутки. В различных способах соединения А.2 вводят в количестве в диапазоне от примерно 50 мг/сутки до примерно 800 мг/сутки. Например, количество соединения А.2 может составлять примерно 100 мг/сутки, примерно 200 мг/сутки или примерно 400 мг/сутки. В некоторых способах количество соединения А.3 составляет примерно 10 мг/сутки до примерно 200 мг/сутки. Например, количество соединения А.3 может составлять примерно 25 мг/сутки, примерно 50 мг/сутки, примерно 75 мг/сутки или примерно 100 мг/сутки.

В различных способах софосбувир вводят в количестве в диапазоне от примерно 10 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки. Например, количество софосбувира может составлять примерно 100 мг/сутки, примерно 200 мг/сутки, примерно 300 мг/сутки, примерно 400 мг/сутки, примерно 500 мг/сутки, примерно 600 мг/сутки, примерно 700 мг/сутки, примерно 800 мг/сутки. В некоторых способах софосбувир вводят при примерно 400 мг/сутки.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, и один или более дополнительных терапевтических агентов для лечения HCV, для применения в способе лечения или предотвращения HCV.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, применения в способе лечения или предотвращения HCV, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, отдельно или последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения HCV.

Комбинированная терапия для ВИЧ

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции ВИЧ у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают, например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех дополнительных терапевтических агентов.

Согласно указанным выше вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ. Например, согласно некоторым вариантам реализации дополни-

тельный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа ВИЧ (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е. ингибиторов слияния) и ингибиторов присоединения CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, вакцин ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность (например, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы протеасомы, активаторы протеинкиназы С (PKC) и ингибиторы BRD4), соединений, направленно действующих на капсиду ВИЧ ("ингибиторы капсиды"; например, ингибиторы полимеризации в капсиде или соединений, разрушающих капсиду, ингибиторы ВИЧ-нуклеокапсида p7 (NCp7), ингибиторов белка p24 капсида ВИЧ), фармакокинетических усилителей, иммунологических терапий (например, модуляторов Pd-1, модуляторов Pd-L1, модуляторов toll-подобных рецепторов, агонистов IL-15), антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков (например, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), включая те, которые нацелены на gp120 или gp41 ВИЧ, комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, ингибиторов белка p17 матрикса ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, ингибиторов вирусного инфекционного фактора ВИЧ-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен СОММ, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы Н, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрин 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов протеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов Р13К, соединений, таких как соединения, раскрытые в публикации WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences) и WO 2013/006792 (Pharma Resources) и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент дополнительно выбран из антагонистов димеризации Vif и генной терапии против ВИЧ.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), фармакокинетических усилителей и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию получено в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более соединений, подходящих для лечения ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ВИЧ ингибиторы некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), фармакокинетические усилители, и их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки подходят для дозирования один раз в сутки.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из:

(1) комбинированных лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из ATRIPLA® (эфапиренц+тенфовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин+тенфовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир+кобицистат+тенфовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин), долутегравир + абакавир сульфат + ламивудин, TRUMEQ® (долутегравир + абакавир + ламивудин), ламивудин + невирапин + зидовудин, долутегравир+рилпивирин, атазанавир сульфат + кобицистат, дарунавир + кобицистат, эфапиренц + ламивудин + тенфовир дизопроксил фумарат, тенфовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин + кобицистат + элвитегравир, Васс-4х + ромидепсин, дарунавир + тенфовир алафенамид гемифумарат+ эмтрицитабин + кобицистат, АРН-0812, ралтегравир + ламивудин, KALETRA® (ALUVIA®, лопинавир+ритонавир), атазанавир сульфат + ритонавир, COMBIVIR® (зидовудин+ламивудин, AZT+3TC), EP-

ZICOM® (Livexa®, абакавир сульфат + ламивудин, ABC+3TC), TRIZIVIR® (абакавир сульфат+зидовудин+ламивудин, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (тенфовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин, TDF+FTC), TRUVADA® (тенфовир дизопроксил фумарат, а также combinations drugs выбранных из долутегравир+рилпивирин гидрохлорид, атазанавир + кобицистат, тенфовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин, тенфовир алафенамид + эмтрицитабин, тенфовир алафенамид гемифумарат + эмтрицитабин + рилпивирин, тенфовир алафенамид + эмтрицитабин + рилпивирин, доравирин + ламивудин + тенфовир дизопроксил фумарат, доравирин + ламивудин + тенфовир дизопроксил;

(2) ингибиторов протеазы ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, фосампренавира кальция, индинавира, индинавира сульфата, лопинавира, ритонавира, нелфинавира, нелфинавира мезилата, саквинавира, саквинавира мезилата, типранавира, бреканавира, дарунавира, DG-17, ТМВ-657 (PPL-100) и ТМС-310911;

(3) нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из делавирдина, делавирдина мезилата, невирапина, этравирина, дапивирин, доравирин, рилпивирин, эфавиренца, КМ-023, VM-1500, лентинан и АС-292;

(4) нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из VIDEX® и VIDEX® ЕС (диданозин, ddl), зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, залцитабина, ламивудина, ценсавудина, абакавира, абакавира сульфата, амдоксовира, элвцитабина, аловудина, фосфазида, фозивудина тидоксила, априцитабина, амдоксовира, КР-1461, фосалвудина тидоксила, тенфовира, тенфовира дизопроксила, тенфовира дизопроксила фумарата, тенфовира дизопроксила гемифумарата, тенфовира алафенамида, тенфовира алафенамида гемифумарата, тенфовира алафенамида фумарата, адефовира, адефовира дипивоксила и фестиавира;

(5) ингибиторов интегразы ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинной кислоты, производных 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, феноэтилового эфира кофеиновой кислоты, производных феноэтилового эфира кофеиновой кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, ралтегравира, элвитегравира, долутегравира и каботегравира, а также Ингибиторов интегразы ВИЧ выбранных из ЛТК-351;

(6) ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (NCINI, или аллостерические ингибиторы), выбранных из группы, состоящей из СХ-05168, СХ-05045 и СХ-14442;

(7) ингибиторов gp41 ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида и албувиртида;

(8) ингибиторов входа ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из ценикривирока;

(9) ингибиторов gp120 ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из Radha-108 (Receptol) и BMS-663068;

(10) ингибиторов CCR5, выбранных из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока, ценикривирока, PRO-140, Адаптавира (RAP-101), TBR-220 (ТАК-220), нифевирика (TD-0232), TD-0680 и vMIP (Наимипу);

(11) ингибиторов присоединения CD4, выбранных из группы, состоящей из ибализумаба;

(12) ингибиторов CXCR4, выбранных из группы, состоящей из плериксафора, ALT-1188, vMIP и Наимипу;

(13) фармакокинетических усилителей, выбранных из группы, состоящей из кобицистата и ритонавира;

(14) иммунологических терапий, выбранных из группы, состоящей из dermaVir, интерлейкин-7, Плаквенил (гидроксихлорохин), proleukin (алдеслейкин, IL-2), интерферона альфа, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-n3, пегилированного интерферона альфа, интерферона гамма, гидроксимочевина, микофенолята мофетила (МРА) и сложноэфирного производного микофенолята мофетила (ММФ), WF-10, рибавирина, IL-2, IL-12, полимерного полиэтиленimina (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12 и TLR-13), ринтатолимода и IR-103;

(15) вакцин против ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из пептидных вакцин, рекомбинантных субъединичных белковых вакцин, живых векторных вакцин, ДНК-вакцин, вакцин на основе вирусоподобных частиц (псевдовирионных вакцин), CD4-производных пептидных вакцин, комбинаций вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, мультискладного ДНК рекомбинантного аденовируса-5 (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, вакцины Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, poly-ICLC адьювантных вакцин, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, вакцины rVSVIN Gag HIV-1, вакцины SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-

16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 и DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), а также вакцин против ВИЧ, выбранных из вакцины мономерного gp120 ВИЧ-1 подтипа C (Novartis), ВИЧ-TriMix-mRNA, MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401 и rAd26.MOS1. HIV-Env;

(16) антител к ВИЧ, биспецифических антител и "антителоподобных" терапевтических белков (например, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производных Fab), включая BMS-936559, TMB-360 и те, которые нацелены на gp120 или gp41 ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из бавитуксимаба, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8 и VRC07, а также антитела к ВИЧ, такие как VRC-07-523;

(17) агентов, обращающих латентность, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов гистондеацетилазы, таких как ромидепсин, вориностат, панобиностат; ингибиторов протеасомы, таких как Velcade; активаторов протеинкиназы C (PKC), таких как Индолактан, Простратин, Ingenol B и DAG-лактоны, Иономицин, GSK-343, PMA, SAHA, ингибиторы BRD4, IL-15, JQ1, дисульфирам и амфотерицин B;

(18) ингибиторов ВИЧ-нуклеокапсида p7 (NCp7), выбранных из группы, состоящей из азодикарбонамида;

(19) ингибиторов созревания ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из BMS-955176 и GSK-2838232;

(20) ингибиторов PI3K, выбранных из группы, состоящей из идедалисиба, AZD-8186, бупарлисиба, CLR-457, пиктилисиба, нератилисиба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиба, дувелисиба, UCB-5857, тазелисиба, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, CAI оротата, перифосина, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиба, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, пиларалисиба, BAY-1082439, piquitinib мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиба, LY-3023414, SAR-260301 и CLR-1401;

(21) соединений, описанных в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 20140221380 (Japan Tobacco), US 20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences) и WO 2012/003498 (Gilead Sciences); и

(22) других лекарственных средств для лечения ВИЧ, выбранных из группы, состоящей из VanLec, МК-8507, AG-1105, TR-452, МК-8591, REP 9, CYT-107, алиспоривира, NOV-205, IND-02, метенкефалина, PGN-007, ацеманнана, гамимуна, проластина, 1,5-дикафеоилхиновой кислоты, BIT-225, RPI-MN, VSSP, HlViral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, МК-1376, rBH47-shl-TAR-CCR5RZ, генной терапии MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, налтрексона и PA-1050040 (PA-040); и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, выбранных из генной терапии AAV-eCD4-Ig, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, деферипрона и HS-10234.

Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в US 2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.), например (2R,5S,13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид, (1R,4S,12aR)-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид, (2R,5S,13aR)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метано-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид и (1R,4S,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид, US 2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.) и US 2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.).

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно другим вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно дополнительным вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут быть различными терапевтическими агентами, выбранными из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Согласно другому конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. Согласно дополнительному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. Согласно дополнительному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и фармакокинетическим усилителем. Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. Согласно другому варианту реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Согласно конкретному варианту реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из Triumeq® (долутеграви́р+абакави́р+ламивуди́н), долутеграви́р+абакави́р сульфат+ламивуди́н, ралтеграви́р, Truvada® (тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин, TDF+FTC), маравиро́ка, энфуви́ртида, Epzicom® (Livexa®, абакави́р сульфат+ламивуди́н, ABC+3TC), Trizivir® (абакави́р сульфат+зидовуди́н+ламивуди́н, ABC+AZT+3TC), адефови́ра, адефови́ра дипивокси́ла, Stribild® (э́лвитеграви́р+кобициста́т+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), рилпиви́рина, рилпиви́рина гидрохлори́да, Complera® (Eviplera®, рилпиви́рин+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), Кобициста́та, Atripla® (э́фави́ренц+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), атазана́ви́ра, атазана́ви́ра сульфата́, долутеграви́ра, э́лвитеграви́ра, Aluvia® (Kaletra®, лопинави́р+рито́нави́р), ритона́ви́ра, эмтрици́табина́, атазана́ви́ра сульфат+рито́нави́р, даруна́ви́ра, ламивуди́на, Прола́стина, фосампре́нави́ра, фосампре́нави́ра кальци́я, э́фави́ренца, Combivir® (зидовуди́н+ламивуди́н, AZT+3TC), э́травиви́рина, нелфи́нави́ра, нелфи́нави́ра мезила́та, интерфе́рона, ди́дано́зина, ставуди́на, индина́ви́ра, индина́ви́ра сульфата́, тенофови́р+ламивуди́н, зидовуди́на, неви́рапина́, саквина́ви́ра, саквина́ви́ра мезила́та, алдесле́йкина́, залци́табина́, типрана́ви́ра, ампре́нави́ра, дела́вирдина́, дела́вирдина́ мезила́та, Radha-108 (Receptol), Hiviral, ламивуди́н+тенофови́р дизопроксил фу́марат, э́фави́ренц+ламивуди́н+тенофови́р дизопроксил фу́марата́, фосфази́да, ламивуди́н+неви́рапин+зидовуди́н, абакави́ра, абакави́ра сульфата́, тенофови́ра, тенофови́ра дизопрокси́ла, тенофови́ра дизопроксил фу́марата́, тенофови́ра алафе́нами́да и тенофови́ра алафе́нами́да геми́фу́марата́. Согласно некоторым вариантам реализации один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов дополнительно выбраны из ралтеграви́ра+ламивуди́на, атазана́ви́ра сульфата́+кобициста́та, атазана́ви́ра+кобициста́та, даруна́ви́ра+кобициста́та, даруна́ви́ра+кобициста́та, атазана́ви́ра сульфата́+кобициста́та, атазана́ви́ра+кобициста́та.

Согласно конкретному варианту реализации соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из Triumeq® (долутеграви́р+абакави́р+ламивуди́н), долутеграви́р+абакави́р сульфат+ламивуди́н, ралтеграви́р, Truvada® (тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин, TDF+FTC), маравиро́к, энфуви́ртид, Epzicom® (Livexa®, абакави́р сульфат+ламивуди́н, ABC+3TC), Trizivir® (абакави́р сульфат+зидовуди́н+ламивуди́н, ABC+AZT+3TC), адефови́р, адефови́р дипивокси́л, Stribild® (э́лвитеграви́р+кобициста́т+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), рилпиви́рин, рилпиви́рин гидрохлори́д, Complera® (Eviplera®, рилпиви́рин+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), кобициста́та, Atripla® (э́фави́ренц+тенофови́р дизопроксил фу́марат+эмтрици́табин), атазана́ви́ра, атазана́ви́ра сульфата́, долутеграви́ра, э́лвитеграви́ра, Aluvia® (Kaletra®, лопинави́р+рито́нави́р), ритона́ви́ра, эмтрици́табина́, атазана́ви́ра сульфат+рито́нави́ра, даруна́ви́ра, ламивуди́на, Prolastin, фосампре́нави́ра, фосампре́нави́ра кальци́я, э́фави́ренца, Combivir® (зидовуди́н+ламивуди́н, AZT+3TC), э́травиви́рина, нелфи́нави́ра, нелфи́нави́ра мезила́та, интерфе́рона, ди́дано́зина, ставуди́на, индина́ви́ра, индина́ви́ра сульфата́, тенофови́ра+ламивуди́на, зидовуди́на, неви́рапина́, саквина́ви́ра, саквина́ви́р мезила́та, алдесле́йкина́, залци́табина́, типрана́ви́ра, ампре́нави́ра, дела́вирдина́, дела́вирдина́ мезила́та, Radha-108 (Receptol), Hiviral, ламивуди́на+тенофови́р дизопрокси́ла фу́марата́, э́фави́ренца+ламивуди́на+тенофови́р дизопрокси́ла фу́марата́, фосфази́да, ламивуди́на+неви́рапина́+зидовуди́на, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид, и его фармацевтически приемлемую соль.

(2S,5R,13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метано-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамида, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метано-дипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамида, (1R,4S,12aR)-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метано-дипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамида, (2R,5S,13aR)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метано-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамида, и (1R,4S,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метано-дипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамида, абакавира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с абакавир сульфат, тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир дизопроксил гемифумарат, тенофовир алафенамид или тенофовир алафенамид гемифумарат.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тенофовиром, тенофовира дизопроксидом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовир алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, где второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 1 до 500 мг соединения), также как, если бы каждая комбинация дозировок была специально или отдельно перечислена.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 50 до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена. Соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от примерно 1 до примерно 150 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с (2R,5S,13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-

диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамидом, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамидом, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамидом, (1R,4S,12aR)-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамидом, (2R,5S,13aR)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамидом или (1R,4S,12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамидом.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, и один или более дополнительных терапевтических агентов для лечения ВИЧ, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения или предотвращения ВИЧ, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, отдельно или последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами для лечения ВИЧ.

Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения гиперпролиферативного нарушения, такого как рак, у человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному из вариантов реализации предложен способ лечения гиперпролиферативного нарушения, такого как рак, у человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

Комбинированная терапия для рака

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения гиперпролиферативного нарушения, такого как рак, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему описанию или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения гиперпролиферативного нарушения, такого как рак.

Согласно указанным выше вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой противораковый агент. Например, согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из химиотерапевтических агентов, иммунотерапевтических агентов, радиотерапевтических агентов, противоопухолевых агентов, противогормональных агентов, антиангиогенных агентов, антифибротических агентов, терапевтических антител, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов JAK, ингибиторов Hedgehog, ингибиторов HDAC, ингибиторов рецептора домена дискоидина (DDR), ингибиторов MMP9, ингибиторов LOXL, ингибиторов ASK1, ингибиторов PI3K, ингибиторов BTK, ингибиторов SYK, ингибиторов mTOR, ингибиторов AKT, ингибиторов митогена или внеклеточно регулируемой киназы (MEK), блокаторов Raf киназ (rafk), ингибиторов CDK, ингибиторов JNK, ингибиторов MAPK, ингибиторов Raf, ингибиторов ROCK, ингибиторов Tie2, ингибиторов сигнализации мио-инозита, блокаторов фосфолипазы C, анти-CD19 антител, анти-CD20 антител, анти-MN-14 антител, Анти-TRAIL DR4 и DR5 антител, анти-CD74 антител, вакцин против рака, основанных на генетическом составе опухоли отдельного пациента, ингибиторов IDH1, ингибиторов BRD4, ингибиторов TPL2; ингибиторов A2B; ингибиторов TBK1; ингибиторов IKK; ингибиторов BCR, агентов, ингибирующих путь RAS/RAF/ERK, модуляторов протеинкиназы C (PKC), модуляторов рецепторов факторов роста, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), рецептор фактора роста, выделенный из тромбоцитов (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFr), тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобными доменами, гомологичными эпидермальному фактору роста (TIE-2), рецептор инсулинового фактора роста -I (IGF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (cfms), BTK, skit, smet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), Trk receptors (TrkA, TrkB, и TrkC), эфрин (eph) рецепторы и протоонкоген RET, модуляторов тирозинкиназ, включая cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (Киназа фокальной адгезии) и Src-Abl, модуляторов семейства киназ PKB, модуляторов TGF бета рецепторных киназ, ингибиторов онкогена Ras, включая ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранил-геранилтрансферазы и СААХ протеаз, антисмысловых олигонуклеотидов, рибозимов, ингибиторов белков семейства Bcl-2, ингибиторов протеасом, ингибиторов белков теплового шока HSP90, комбинированных лекарственных средств и иммунотерапии, и других лекарственных средств для лечения гиперпролиферативных нарушений, таких как рак, и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию получено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения рака. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения рака, такой как химиотерапевтические агенты, иммунотерапевтические агенты, радиотерапевтические агенты, противоопухолевые агенты, антифибротические агенты, антигормональные агенты, антиангиогенные агенты, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы JAK, ингибиторы Hedgehog, ингибиторы HDAC, ингибиторы рецептора домена дискоидина (DDR), ингибиторы MMP9, ингибиторы LOXL, ингибиторы ASK1, ингибиторы PI3K, ингибиторы BTK, SYK ингибиторы, ингибиторы mTOR, АКТ ингибиторы, ингибиторы митогена или внеклеточно регулируемой киназы (MEK), блокаторов Raf киназ (rafk), ингибиторы CDK, ингибиторы JNK, ингибиторы MAPK, ингибиторы Raf, ингибиторы ROCK, ингибиторы Tie2, ингибиторы сигнализации мио-инозита, блокаторов фосфолипазы C, ингибиторы IDH1, ингибиторы BRD4, ингибиторы TPL2; ингибиторы A2B; ингибиторы TBK1; ингибиторы IKK; ингибиторы BCR, агентов, ингибирующих путь RAS/RAF/ERK, модуляторов протеинкиназы C (PKC), модуляторов рецепторов факторов роста, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов (PDGFr), erbB2, erbB4, gef, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFr), тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобными доменами, гомологичными эпидермальному фактору роста (TIE-2), рецептор инсулинового фактора роста-I (IGFI), макрофагальный колониестимулирующий фактор (cfms), BTK, ckit, smet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), Trk receptors (TrkA, TrkB, и TrkC), эфрин (eph) рецепторы и протоонкоген RET, модуляторы тирозинкиназ, включая cSrc, Lck, Fyn, Yes, cAbl, FAK (Киназа фокальной адгезии) и Vcr-Abl, модуляторы семейства киназ PKB, модуляторов TGF бета рецепторных киназ, ингибиторы онкогена Ras, включая ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранил-геранилтрансферазы и СААХ протеаз, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы, ингибиторы белков семейства Bcl-2, ингибиторы протеасом, ингибиторы белков теплового шока HSP90, комбинированные лекарственные средства и иммунотерапии, и другие лекарственные средства для лечения гиперпролиферативных нарушений, таких как рак, и их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки подходят для дозирования один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более из:

(1) химиотерапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих: антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина (флосуридин, капецитабин и цитарабин); аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты и связанные ингибиторы, антипролиферативные/антимитотические агенты, включая природные продукты, такие как алкалоид винка (винбластин, винкристин) и микротрубочки, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны и навельбин, эпидидодофиллотоксины (этопозид, тенипозид); ДНК-разрушающие агенты (актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мехлоретамин, митомин, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид, триэтилендиофосфамид); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомин; ферменты (L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и обедняет клетки, которые не способны синтезировать свой собственный аспарагин); антитромбоцитарные агенты; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил) и (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилнитрозомочевины (BCNU) и аналоги, стрептозоцин, тразен-дакарбазинин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); платиновые координационные комплексы (цисплатин, оксиплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклютетимид; гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические гепариновые соли и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические агенты (такие как тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамола, тиклопидин, клопидогрель; антимиграционные средства; антисекреторные агенты (бравелдин); иммунодепрессанты такролимус, сиролимус азатиоприн, микофенолят; соединения (TNP-470, генистеин) и ингибиторы фактора роста (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы фактора роста фибробластов); блокатор рецепторов ангиотензина, доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы, ингибиторы топоизомеразы (доксорубин (адриамицин), даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, идарубин, иринотекан и митоксантрон, топотекан, иринотекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы киназы передачи сигнала фактора роста; индукторы дисфункции, токсины, такие как токсин холеры, ризин, экзотоксин Pseudomonas, аденилатциклазный токсин коклюшной палочки или дифтерийный токсин и активаторы каспазы, хроматин, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (цитоксан, эндоксан, эндоксана, циклостин), алкилсульфонаты, такие как

бусульфам, импросульфам и пипосульфам; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэмиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая синтетические аналоги адозелезина, карзелезина и бизелезина); криптофицины (суставной криптофицин I и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, КW-2189 и СВI-TMI); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, иприт урацила; нитрозомочевинны, такие как кармусти, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимусти; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-II и калихеамицин фи-II (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); динемистин, включая динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат, эсперамицин, а также хромофор на основе неокарцинонатина и сходные хромопротеиновые хромофоры на основе эндиновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, сактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин (включая морфолинодоксорубин, цианоморфолино-доксорубин, 2-пирролино-доксорубин, ПЭГилированный липосомальный доксорубин и дезоксидоксорубин), эпирубин, эзрубин, идарубин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пуромистин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как демоптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналы, такие как аминоклотиетимид, митоган, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминолевулиновая кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиний ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; мейтансиноиды, такие как мейтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарабазин; PSK®; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ара-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер); хлорамбуцил; гемцитабин (Gemzar); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; платина; ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (Navelbine); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (ДМФАО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин и FOLFIRI (фторурацил, лейковорин и иринотекан);

(2) анти-гормональных агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих:

антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), включая, например, тамоксифен (включая Nolvadex), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен; ингибиторы фермента ароматазы, которая регулирует образование эстрогенов в надпочечниках, таких как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклотиетимид, мегестролацетат, эксеместан, форместан, фадрозол, ворозол, летрозол и анастрозол и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин;

(3) антиангиогенных агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих:

ретиноевая кислота и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ангиостатин, эндостатин, сурамин, скваламин, тканевые ингибиторы металлопротеиназы-1, тканевые ингибиторы металлопротеиназы-2, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор активатора плазминогена-2, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), тромбоцитарный фактор 4, протаминсульфат (клулеин), сульфатированные производные хитина (полученные из раковин королевского краба), сульфатированный комплекс полисахаридов пептидогликана (sp-pg), стауроспорин, модуляторы метаболизма матрикса, включая, например, аналоги пролина ((1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цидроксипролин, d,I-3,4-дегидропролин, тиaproлин, альфа-дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3b)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2 макроглобулин, хип-3, химостатин, бета-циклодекстринтетрадекасульфат, эпинеомицин, фулагиллин, тиомалат натрия золота, d-пеницилламин (CDPT), сывороточная бета-1-антиколлагеназа, альфа-2-антиплазмин, бисантен, лобензарит динатрия, динатрия N-2-карбоксифенил-4-хлорантраниловая кислота или "ССА", талидомид; ангиостатический стероид, карбогексинаминолимидазол; ингибиторы металлопротеиназы, такие как BV94,

антитела, предпочтительно моноклональные антитела к указанным ангиогенным факторам роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF, Ang-1/Ang-2 и соединения описанные в Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364;

(4) антифибротических агентов, выбранных из группы, состоящей из следующих: бета-аминопропионитрил (BAPN), первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного сайта лизилоксидаз, и в частности, которые после связывания с карбонилем продуцируют продукт, стабилизированный резонансом, такой как следующие первичные амины: этилендиамин, гидразин, фенилгидразин и их производные, семикарбазид и производные мочевины, аминонитрилы, такие как бета-аминопропионитрил (BAPN) или 2-нитроэтиламин, ненасыщенные или насыщенные галогенамины, такие как 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин, п-галогенбензиламины, селеногомоцистеинлактон, медные хелатирующие агенты, непрямые ингибиторы, такие как соединения, блокирующие альдегидные производные, получаемые в результате окислительного дезаминирования лизиновых и гидроксизилильных остатков лизилоксидазами, такие как тиоламины, в частности D-пеницилламин или его аналоги, такие как 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, п-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, 4-((п-1-диметил-2-амино-2-карбоксиил)дитио)бутансульфинат натрия, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантолсульфонат, тригидрат 4-меркаптобутансульфината натрия, раскрытые в патенте США № No. 4965288, патенте США № 4997854, патенте США № 4943593, патенте США № 5021456; патенте США № 55059714; патенте США № 5120764; патенте США № 5182297; патенте США № 5252608 и заявке на патент США № 2004/0248871;

(5) терапевтических антител, выбранных из группы, состоящей из следующих: абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, цитатумумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, даратумумаб, дрозитумумаб, дулиготумаб, дусигитумаб, детумомаб, дацетумумаб, далотумумаб, экромексимаб, элотумумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетумумаб, фиклатумумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, фугуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотумумаб, интетумумаб, ипилимумаб, иратумумаб, лабетумумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотумумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, моксетумомаб, нарнатумомаб, наптумомаб, нецитумумаб, нимотумумаб, нофетумомаб, оцаратумумаб офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, симтузумаб, солитомаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумомаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб, алемтузумаб, велтузумаб, аполизумаб, бевацизумаб, эпратузумаб, тозитумумаб, галиксимаб, ибритумомаб, лумиликсимаб, милатузумаб, обинутузумаб, офатумумаб, CC49 и 3F8, где где антитело может быть дополнительно помечено или объединено с радиоизотопной частицей, такой как индий In 111, иттрий Y 90, йод I-131;

(6) JAK ингибиторов, выбранных из группы, состоящей из: руксолитиниба, федратиниба, тофацитиниба, барицитиниба, лестауртиниба, пакритиниба, момелогиниба, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 и NS018;

(7) ингибиторов Hedgehog, выбранных из группы, состоящей из: саридегиба;

(8) ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), выбранных из группы, состоящей из: прациностата, ромидепсина, вориностата и панобиностата;

(9) ингибиторов тирозинкиназы, выбранных из группы, состоящей из лестауртиниба, gefинитиба, эрлотиниба и сунитиниба;

(10) ингибиторов рецептора домена дискоидина (DDR), выбранных из группы, состоящей из: ингибиторов, описанных в US 2009/0142345, US 2011/0287011, WO 2013/027802, WO 2013/034933 и предварительной заявке на патент США № 61/705044;

(11) ингибиторов MMP9, выбранных из группы, состоящей из: маримастата (BB-2516), ципемастата (Ro 32-3555) и ингибиторов, описанных в WO 2012/027721;

(12) ингибиторов LOXL, выбранных из группы, состоящей из: антител, описанных в WO 2009/017833, нтител, описанных в WO 2009/017833, WO 2009/035791 и WO/2011/097513;

(13) ингибиторов ASK1, выбранных из группы, состоящей из: соединений, описанных в WO 2011/008709 и WO/2013/112741;

(14) PI3K ингибиторов, выбранных из группы, состоящей из: соединений, описанных в патенте США № 7932260, предварительной заявке на патент США № 61/543176; 61/581528; 61/745429; 61/745437; и 61/835333, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, дувелисиба, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7666, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, панулисиба, AZD-8186, CLR-457, пиктилисиба, нератиниба, ригосертиба, ригосертиба натрия, EN-3342, UCB-5857, тазелисиба, INCB-040093, пиларалисиба, BAY-1082439, puquitinib мези-

лат, XL-765, гедатолисиба, VS-5584, копанлисиба, CAI оротата, аппелисиба, бупарлисиба, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR245408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиба, GDC-0980, CLR-1401, перифосина и вортманнина;

(15) ингибиторов ВТК, выбранных из группы, состоящей из: ибрутиниба, HM71224, ONO-4059 и CC-292;

(16) ингибиторов SYK, выбранных из группы, состоящей из: таматиниба (R406), фостаматиниба (R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205 AA, R112, R343 и соединений, описанных в патенте США № 8450321;

(17) ингибиторов mTOR, выбранных из группы, состоящей из: темсиролимуса, эверолимуса, рида-форолимуса, дефоролимуса, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, рапамицина, KU-0063794 и PP242;

(18) ингибиторов АКТ, выбранных из группы, состоящей из: перифосина, МК-2206, GDC-0068 и GSK795;

(19) ингибиторов MEK, выбранных из группы, состоящей из: траметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244 и CI-1040;

(20) ингибиторов CDK, выбранных из группы, состоящей из: АТ-7519, альвоцидиба, палбоциклиба и SNS-032;

(21) ингибиторов JNK, выбранных из группы, состоящей из: CC-401;

(22) ингибиторов MAPK, выбранных из группы, состоящей из: VX-702, SB203580 и SB202190;

(23) ингибиторов Raf, выбранных из группы, состоящей из: PLX4720;

(24) ингибиторов ROCK, выбранных из группы, состоящей из: Rho-15;

(25) ингибиторов Tie2, выбранных из группы, состоящей из: AMG-Tie2-1;

(26) ингибиторов сигнализации мио-инозита, таких как блокаторы фосфолипазы С и аналоги миоинозитола, описанные в Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London;

(27) ингибиторов белков семейства Bcl-2, выбранных из группы, состоящей из: АВТ-263, АВТ-199 и АВТ-737;

(28) ингибиторов ИКК, выбранных из группы, состоящей из: BMS-345541;

(29) ингибиторов протеасом, выбранных из группы, состоящей из: бортезомиб;

(30) ингибиторов протеинкиназы С (PKC), выбранных из группы, состоящей из: бриостатин 1 и энзастаурина;

(31) ингибиторов белков теплового шока HSP90, выбранных из группы, состоящей из: Гелданамицин;

(32) комбинированных лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из: FR (флюдарабин, ритуксимаб), FCR (флюдарабин, циклофосфамид, ритуксимаб), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE), CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флюдарабин, циклофосфамид, митоксантрон), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон) и R MCP (R MCP); и

(33) других лекарственных средств для лечения рака, выбранных из группы, состоящей из следующих: альдеслейкин, альвоцидиб, CHIR-12.12, ha20, труксетан, PRO131921, SGN-40, аналоговая пептидная вакцина WT-1, пептидная вакцина WT1 126-134, аутологичный полученный из опухоли человека HSPPC-96, GTOP-99 (MyVax®), антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, бета-алетин, триоксид мышьяка, амифостин, аминокамптотецин, леналидомид, касфофунгин, клофарабин, иксабепилон, кладрибин, хлорамбуцил, куркумин, винорелбин, типифарниб, танеспимицин, сиденафила цитрат, денилейкина дифтитокс, симвастатин, эпоэтин альфа, фенретинид, филграстим, месна, митоксантрон, леналидомид, флударабин, микофенолят мофетил, неларабин, октреотид, оксалиплагин, пегфилграстим, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный тромбopoэтин человека, сарграмостим, активированные лимфокином клетки-киллеры, жирные кислоты омега-3, рекомбинантный интерферон альфа, терапевтические аллогенные лимфоциты и аналоги циклоспорина.

Согласно конкретному варианту реализации соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующих: ибрутиниб, альдеслейкин, альвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, триоксид мышьяка, бета-алетин, АВТ-263, АВТ-199, АВТ-737, BMS-345541, бортезомиб, бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1H, CC-5103, кармустин, каспофунгина ацетат, клофарабин, цисплатин, кладрибин (Leustarin), Хлорамбуцил (лейкеран), куркумин, циклоспорин, циклофосфамид (Циклоксан, Эндоксан, Эндоксана, Циклостин), денилейкина дифтитокс, дексаметазон, DT

РАСЕ, доцетаксел, доластатин 10, доксорубин (Adriamycin®, Adriblastine), доксорубин гидрохлорид, энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), фенретинид, филграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флюдарабин (Fludara), Гелданамицин (17 AAG), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, леналидомид (Revlimid®), активированные лимфокином клетки-киллеры, мелфалан, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиния, микофенолят мофетил, неларабин, облимерсен Obatoclaх, облимерсен, октреотида ацетат, жирные кислоты омега-3, оксалиплатин, паклитаксел, PD0332991, ПЭГилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид, пэгфилграстим, пентстатин (Nipent), перифосин, преднизолон, преднизон, селицилиб, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный тромбозептин человека, ритуксимаб, сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сирилимус, Стириловые сульфоны, такролимус, танеспимицин, темсирилимус, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, Винкрестин, винкрестина сульфат, винорелбина дитартрат, Вориностат (SANA), вориностат, FR (флюдарабин, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкрестин и преднизон), FCM (флюдарабин, циклофосфамид, митоксантрон), FCR (флюдарабин, циклофосфамид, ритуксимаб), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкрестин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) и R MCP (R MCP).

Любой из предложенных способов лечения может использоваться для лечения рака на разных стадиях. Например, стадия рака включает, но не ограничивается ими, раннюю, развитую, локально развитую, ремиссионную, рефрактерную, повторную после ремиссии и прогрессивную.

Кроме того, субъектом может быть человек, который подвергается одной или нескольким стандартным терапиям, таким как химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, хирургия или их комбинация. Соответственно, один или более противораковых агентов можно вводить до, во время или после введения химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, хирургии или их комбинации.

Терапевтическое лечение может быть дополнено или объединено с любой из вышеупомянутых терапий с трансплантацией или обработкой стволовыми клетками. Одним из примеров модифицированного подхода является радиоиммунотерапия, в которой моноклональное антитело объединяют с радиоизотопной частицей, такой как индий In 111, иттрий Y 90, йод I-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (Веххаг®), иттрий-90 ибритумомаб трукстан (Zevalin®), Веххаг® с CHOP.

Другие терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, полное облучение тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовыми клетками, трансплантацию стволовых клеток периферической крови, обработанных *in vitro*, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, фармакологическое исследование, гамма-терапию с низким LET кобальтом-60, блеомицин, обычную хирургию, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль и один или более дополнительных терапевтических агентов для лечения рака, для применения в способе лечения рака.

Также в настоящем документе предложено соединение согласно настоящему описанию (например, соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения рака, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения рака.

Наборы

В настоящем описании предложен набор, содержащий соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения для модулирования toll-подобного рецептора (например, TLR-8), например, для применения для лечения заболевания, расстройства или состояния. Согласно некоторым вариантам реализации набор предназначен для лечения инфекции ВИЧ, HBV или HCV. Согласно некоторым вариантам реализации набор предназначен для лечения инфекции HBV. Инструкции по применению, как правило, представляют собой письменные инструкции, хотя также приемлемы электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции.

В настоящем описании также предложен фармацевтический набор, содержащий один или более контейнеров, содержащих соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно связанным с таким контейнером (контейнерами) может быть уведомление в

форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, отражающее одобрение указанного агентства на производство, использование или продажу для введения людям. Каждый компонент (если имеется более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, где допускает перекрестная реактивность и срок годности. Наборы могут быть в единичных дозированных формах, многодозовых упаковках (например, в упаковках с несколькими дозами) или в субъединичных дозах. Наборы могут также включать несколько единичных доз соединений и инструкций по применению и упаковываться в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, в больничных аптеках и производственных аптеках).

Получение соединений

Также предложены изделия, содержащие единичную дозу соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в описанных в настоящем документе способах. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Изделие можно дополнительно стерилизовать и/или герметизировать.

Варианты реализации также относятся к способам и промежуточным соединениям, подходящим для получения указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

Доступно множество общих ссылок, содержащих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.)

Соединения, описанные в данном документе, могут быть очищены с помощью любого из способов, известных в данной области техники, в том числе хроматографических средств, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Любая подходящая неподвижная фаза может быть использована, в том числе нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Наиболее типично описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или на оксиде алюминия. См., например, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; and Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

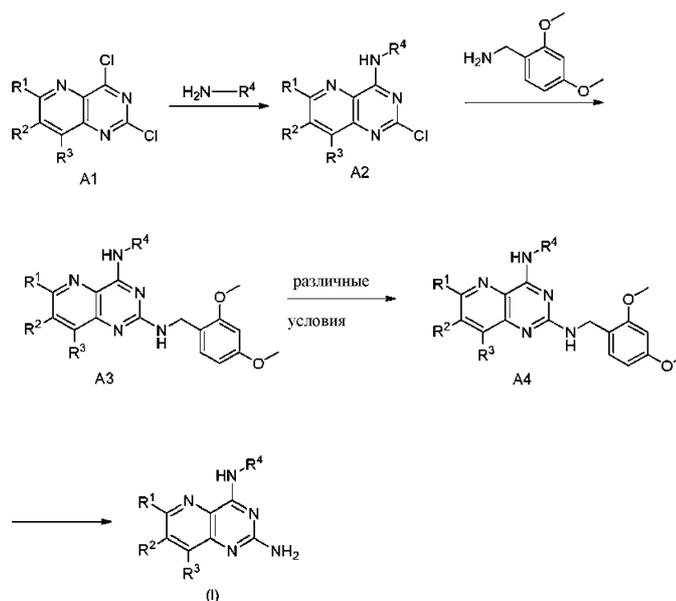
В ходе любого из способов получения указанных соединений может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционноспособные группы на любой из соответствующих молекул. Это может быть достигнуто с помощью традиционных защитных групп, как описано в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Защитные группы могут быть удалены на удобном последующем этапе с использованием способов, известных из уровня техники.

Примеры

Типичные химические соединения, подходящие для способов вариантов реализации, будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для общего получения в настоящем документе и последующих конкретных примеров. Специалисты поймут, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные вещества могут быть соответствующим образом подобраны так, что в конечном итоге требуемые заместители будут переходить по реакционной схеме с защитой или без нее, если это необходимо для получения требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которая может переноситься по реакционной схеме и заменяться соответствующим образом требуемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что превращения, показанные в приведенных ниже схемах, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от примерно 0°C до температуры кипения используемого органического растворителя. Если не указано иное, переменные определены выше со ссылкой на формулы (I) или (J).

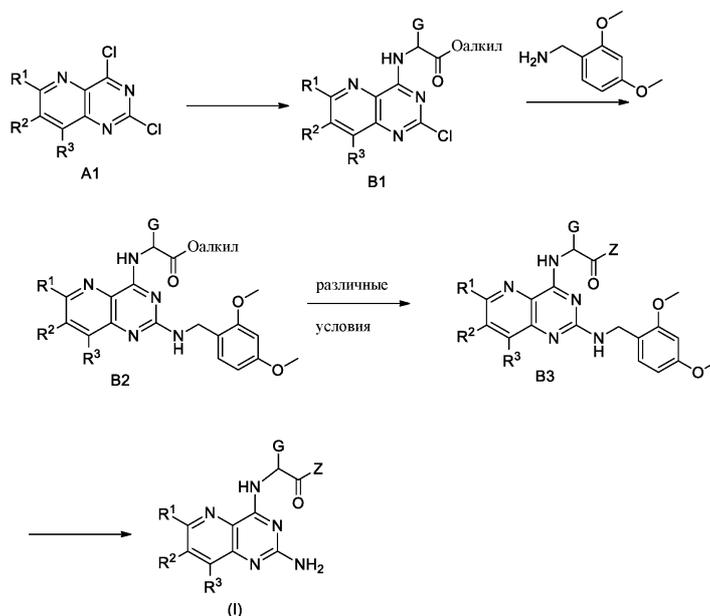
Типичные синтезы соединений согласно настоящему описанию приведены ниже на схемах, после которых следует описание конкретных примеров.

На схеме 1 показан типичный синтез соединений согласно вариантам реализации. Методология совместима с широким спектром функциональных групп.



На схеме 1 соединения формулы A1 (где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено в настоящем документе, или представляют собой соответственным образом защищенные производные R^1 , R^2 и R^3) превращают в соответствующий 4-амино, 2-хлоргетероцикл посредством взаимодействия с нуклеофильным амином в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA) при комнатной температуре. Затем соединение формулы A2 обрабатывают 2,4-диметоксибензиламином при повышенной температуре, с получением 2,4-диаминопиримидина формулы A3. В случаях, когда R^1 , R^2 и R^3 представляют собой диверсифицируемую химическую группу, такую как Cl или Br, проводят дополнительное замещение R^1 , R^2 и R^3 различными способами, включая цианирование, нуклеофильное ароматическое замещение и реакции перекрестного сочетания, катализируемые металлом, такие сочетание Сузуки, с получением продуктов формулы A4. Обработка подходящей кислотой (например, трифторуксусной кислотой) приводит к некоторым соединениям формулы (I) или (J). Где это целесообразно, вместо группы (групп) Cl в A1 можно использовать другие уходящие группы.

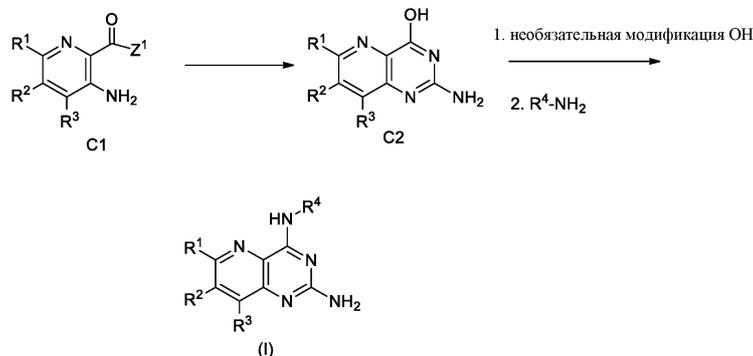
На схеме 2 показан общий путь, который используют для получения некоторых соединений формулы (I) или (J).



2,4-Дихлорпиримидины формулы A1 (где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено в настоящем документе, или представляют собой соответственным образом защищенные производные R^1 , R^2 и R^3) превращают в соответствующий 4-амино, 2-хлоргетероцикл посредством взаимодействия с эфиром аминокислоты (таким как метиловый эфир L-норвалина) в присутствии подходящего основания (такого как DIPEA) при комнатной температуре с получением соединения формулы B1, где G представляет собой боковую цепь аминокислоты. Затем соединение формулы B1 обрабатывают 2,4-диметоксибензиламином в микроволновом реакторе при подходящей температуре (например, примерно 135°C), в результате чего получают 2,4-диаминопиримидин формулы B2. Гидролиз сложноэфирной группы путем обработки под-

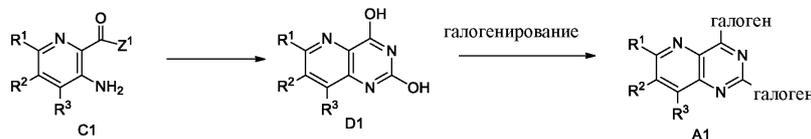
ходящим основанием (таким как водный КОН/ТНФ) приводит к получению продукта формулы В3, где Z представляет собой гидроксил. Дополнительное взаимодействие полученной карбоновой кислоты приводит к модификации Z посредством образования амида, промотированного НАТУ, с различными аминами. Удаление защитной группы подходящей кислотой (например, трифторуксусной кислотой) при комнатной температуре затем приводит к некоторым соединениям формулы (J) или (I).

На схеме 3 показан типичный синтез соединений согласно вариантам реализации. Методология совместима с широким спектром функциональных групп.



Амид формулы C1 (где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено в настоящем документе, или представляют собой соответственным образом защищенные производные R^1 , R^2 и R^3 , а Z^1 представляет собой NH^2 или O-алкил) превращают в соединение формулы C2 в подходящих условиях реакции. Например, соединение формулы C1 приводят в контакт с гидроклоридом хлороформамина в подходящих условиях с получением C2. Гидроксильную группу можно дополнительно модифицировать, например, путем введения любой подходящей уходящей группы, такой как тозилная группа, перед приведением в контакт с R^4-NH_2 . Альтернативно, R^4-NH_2 может быть непосредственно связан с C2 в присутствии подходящего агента сочетания, например реагента BOP, в подходящих условиях.

Кроме того, соединение формулы A1 (где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено в настоящем документе, или представляют собой соответственным образом защищенные производные R^1 , R^2 и R^3) может быть получено, как описано на схеме ниже. Следует понимать, что A1 может быть дополнительно модифицирован для получения соединений формулы (I), как более полно описано в настоящем документе.



Как описано выше, C1 приводят в контакт с подходящим агентом, таким как трифосген и диоксан, с получением соединения D1. Соединение D1 может быть дополнительно галогенировано в подходящих условиях, таких как обработка $POCl_3$ и PCl_5 , с получением соединения формулы A1.

В некоторых случаях указанные выше способы дополнительно включают стадию образования соли соединения настоящего описания. Варианты реализации относятся к другим описанным в настоящем документе способам; и к продукту, полученному любым из описанных в настоящем документе способов.

Если не указано иное, способы и методики настоящих вариантов реализации обычно выполняют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и специфичных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.

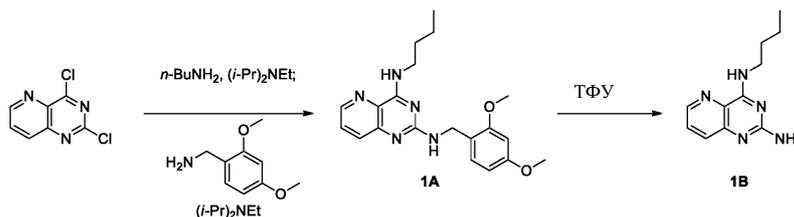
Приведенные в настоящем документе примеры описывают синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточные соединения, используемые для получения соединений. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в настоящем документе, могут быть объединены. Следует также понимать, что отдельные партии соединения могут быть объединены и затем перенесены на следующую стадию синтеза.

В нижеследующем описании примеров описаны конкретные варианты реализации. Указанные варианты реализации описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники осуществить некоторые варианты реализации настоящего описания. Могут быть использованы другие варианты реализации и могут быть сделаны логические и другие изменения без отхода от объема раскрытия. В связи с этим, нижеследующее описание не предназначено для ограничения объема настоящего раскрытия.

Способы согласно настоящему изобретению обычно обеспечивают конкретный энантиомер или диастереомер в качестве целевого продукта, хотя стереохимичность энантиомера или диастереомера не

определяется во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение показывают без изображения стереохимии в указанном конкретном стереоцентре, даже несмотря на то, что соединение может быть по существу энантиомерно или дезатемерно чистым.

Пример 1



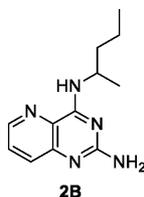
Синтез N⁴-бутил-N²-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (1A). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (CAS# 39551-54-7, поставляемый Astatech, Inc.) (50 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли бутан-1-амин (0,03 мл, 0,28 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,19 мл, 1,25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт (1A) получали после флеш-хроматографии. MS (m/z): 368,14 [M+H]⁺.

Синтез N⁴-бутилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (1B): 1B растворяли в трифторуксусной кислоте (3 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли водой и метанолом. Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток затем выпаривали совместно с метанолом три раза и фильтровали в метаноле с получением указанного в заголовке продукта 1B в виде соли трифторуксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 3,66 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,43 (dq, J=14,7, 7,4 Гц, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H). MS (m/z): 218,10 [M+H]⁺.

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,6.

Пример 2



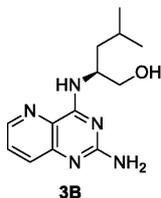
Синтез N²-(2,4-диметоксибензил)-N⁴-(пентан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (2A): 2A синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для получения 1A, заменяя бутан-1-амин на 2-аминопентан. MS (m/z) 382,17 [M+H]⁺.

Синтез N⁴-(пентан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (2B): 2B получали в соответствии с процедурой, описанной для 1B, с получением указанного в заголовке соединения (2B) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 1,74 (dtd, J=13,5, 8,3, 6,7 Гц, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,44 (d, J=7,4 Гц, 2H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H). MS (m/z) 232,11 [M+H]⁺.

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,5.

Пример 3



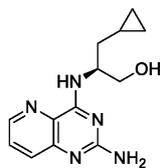
Синтез (S)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-метилпентан-1-ола (3A): 3A синтезировали в соответствии с процедурой выше для 1A, заменяя бутан-1-амин на (S)-(+)-лейцинол. MS (m/z) 412,19 [M+H]⁺.

Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-метилпентан-1-ола (3B): 3B синтезировали с использованием процедуры, описанной выше для получения 1B, с получением указанного в заголовке соединения (3B) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (dd, J=4,4, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,74-4,58 (m, 1H), 3,71 (h, J=6,2 Гц, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,52 (tq, J=10,6, 3,5 Гц, 1H), 0,98 (t, J=6,4 Гц, 6H). MS (m/z) 262,15 [M+H]⁺.

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,6.

Пример 4



4B

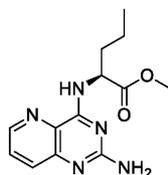
Синтез (S)-3-циклопропил-2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пропан-1-ола (4A): 4A получали с использованием процедуры, описанной выше для получения 1A, заменяя бутан-1-амин на HCl соль (2S)-2-амино-3-циклопропилпропан-1-ола. MS (m/z) 410,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропан-1-ол (4B): 4B синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для 1B, с получением указанного в заголовке соединения (4B) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,62 (dd, J=4,4, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,63 (dq, J=7,3, 5,5 Гц, 1H), 3,81 (d, J=5,2 Гц, 2H), 1,65 (h, J=7,1 Гц, 2H), 0,78 (dddd, J=15,0, 10,1, 5,1, 2,1 Гц, 1H), 0,45 (dddd, J=11,1, 9,4, 7,9, 4,6 Гц, 2H), 0,19-0,07 (m, 2H). MS (m/z) 260,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,6

Пример 5



5B

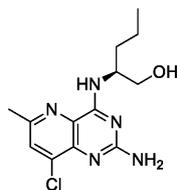
Синтез (S)-метил-2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентаноата (5A): 5A получали в соответствии с общей процедурой, описанной выше для 1A, заменяя бутан-1-амин на (S)-метил-2-аминопентаноат. MS (m/z) 426,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-метил-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентаноата (5B): 5B получали в соответствии с процедурой, описанной выше для 1B, с получением указанного в заголовке соединения (5B) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 5,02 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,13-1,92 (m, 2H), 1,56-1,39 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,4 Гц, 3H). MS (m/z) 276,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,8.

Пример 6



6B

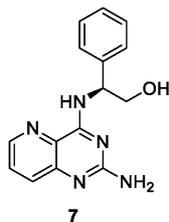
Синтез (S)-2-((8-хлор-2-((2,4-диметоксibenзил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (6A): 6A получали в соответствии с процедурой, описанной выше для 1A, заменяя бутан-1-амин на (S)-метил-2-аминопентаноат и начинали с 2,4,8-трихлор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидина вместо 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина. MS (m/z) 446,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-((2-амино-8-хлор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (6B): 6B получали в соответствии с процедурой, описанной выше для 1B, с получением указанного в заголовке соединения (6B) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (ddd, J=12,6, 7,2, 5,2 Гц, 1H), 3,75 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 3H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 4H). MS (m/z) 296,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,6.

Пример 7

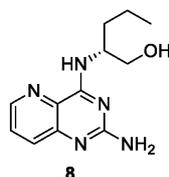


Соединение 7, (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-фенилэтанол, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (S)-2-амино-2-фенилэтанол, с получением указанного в заголовке соединения (7) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 5,57 (dd, $J=7,4, 4,8$ Гц, 1H), 4,12-3,93 (m, 2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,7. MS (m/z) 282,1 [M+H] $^+$.

Пример 8

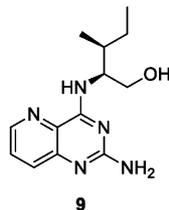


Соединение 8, (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ол, получали в соответствии с процедурой для синтеза соединения 1В описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (R)-2-аминопентан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (8) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,55 (dq, $J=7,4, 5,4$ Гц, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,56. MS (m/z) 248,1 [M+H] $^+$.

Пример 9

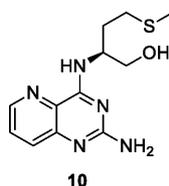


Соединение 9, (2S,3S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилпентан-1-ол, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (2S,3S)-2-амино-3-метилпентан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (9) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,39 (dt, $J=8,1, 5,0$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,58 (dddd, $J=16,8, 11,2, 7,6, 3,8$ Гц, 1H), 1,33-1,16 (m, 2H), 1,03 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,71. MS (m/z) 262,1 [M+H] $^+$.

Пример 10

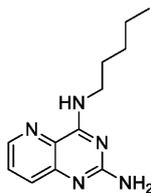


Соединение 10, (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4-(метилтио)бутан-1-ол, получали в соответствии со 2 стадией процедуры для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (S)-2-амино-4-(метилтио)бутан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (10) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,66 (dq, $J=8,1, 5,4$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 5H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,63. MS (m/z) 280,1 [M+H] $^+$.

Пример 11



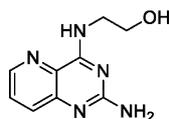
11

Соединение 11, N⁴-пентилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на n-пентиламин, с получением указанного в заголовке соединения (11) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=7,8, 6,8 Гц, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 4H), 0,99-0,85 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,58. MS (m/z) 232,1 [M+H]⁺.

Пример 12



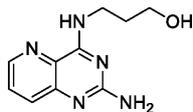
12

Соединение 12, 2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)этанол, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на этаноламин, с получением указанного в заголовке соединения (12) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 3,82 (d, J=2,3 Гц, 4H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,58. MS (m/z) 206,0 [M+H]⁺.

Пример 13



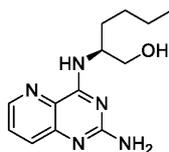
13

Соединение 13, 3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пропан-1-ол, получали в соответствии со 2 стадией процедуры для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на пропаноламин, с получением указанного в заголовке соединения (13) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,62 (td, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,87-7,70 (m, 2H), 3,80 (dt, J=11,7, 6,8 Гц, 2H), 3,70 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,58. MS (m/z) 220,1 [M+H]⁺.

Пример 14



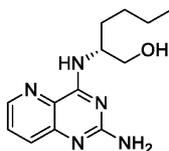
14

Соединение 14, (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (S)-2-аминогексан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (14) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,53 (dq, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 1,87-1,61 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 4H), 1,01-0,85 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,63. MS (m/z) 262,2 [M+H]⁺.

Пример 15



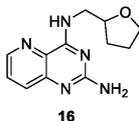
15

Соединение 15, (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (R)-2-аминогексан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (15) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66-8,59 (m, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,77 (td, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,03-0,82 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,60. MS (m/z) 262,2 [M+H] $^+$.

Пример 16



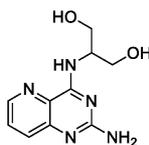
16

Соединение 16, N^4 -((тетрагидрофуран-2-ил)метил)пиридо[3,2- d]пиримидин-2,4-диамин, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на (тетрагидрофуран-2-ил)метанамин, с получением указанного в заголовке соединения (16) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,62 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,24 (qd, $J=6,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,93 (dt, $J=8,3, 6,5$ Гц, 1H), 3,84-3,68 (m, 3H), 2,16-1,82 (m, 3H), 1,71 (ddt, $J=11,6, 8,0, 6,5$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,50. MS (m/z) 246,1 [M+H] $^+$.

Пример 17



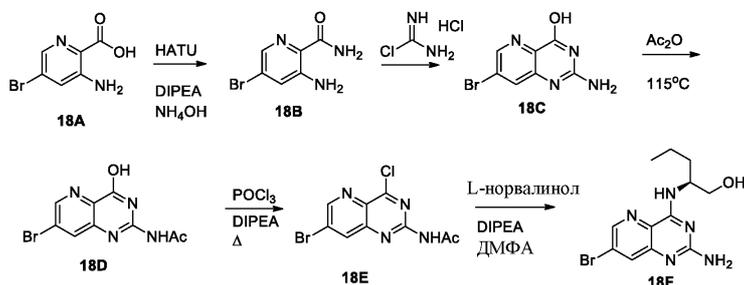
17

Соединение 17, 2-((2-аминопропан-1,3-диол)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-4-ил, получали в соответствии с процедурой для соединения 1В, описанного выше, заменяя бутан-1-амин на 2-аминопропан-1,3-диол, с получением указанного в заголовке соединения (17) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,54 (p, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=5,5$ Гц, 4H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,66. MS (m/z) 236,1 [M+H] $^+$.

Пример 18



Синтез 3-амино-5-бромпириколинамида (18В). К раствору 3-амино-5-бромпириколин-2-ола (18А) (300 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (11 мл, 0,1 М) добавляли HATU (598 мг, 1,57 ммоль, 1,1 экв.) с последующим добавлением DIPEA (0,48 мл, 2,76 ммоль, 2 экв.) и гидроксида аммония (0,8 мл, 5,55 ммоль, 4 экв.). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и смесь затем экстрагировали EtOAc (3 раза). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт (18В) получали после флеш-хроматографии. MS (m/z): 216,8 [M+H] $^+$.

Синтез 2-амино-7-бромпиридо[3,2- d]пиримидин-4-ола (18С). В колбу, содержащую 3-амино-5-бромпириколинамид (18В) (205 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.), добавляли гидрохлорид хлороформамина (140 мг, 1,3 экв.). Смесь нагревали до 165°C в течение ночи. Ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали и промывали водой и этиловым эфиром. Остаток оставляли сушиться на воздухе с получением 2-амино-7-бромпиридо[3,2- d]пиримидин-4-ола (1С), который использовали без дополнительной очистки. MS (m/z): 239,9 [M+H] $^+$.

Синтез N -(7-бром-4-гидрокси-2-ил)ацетамид (18D). В колбу, содержащую 2-амино-7-бромпиридо[3,2- d]пиримидин-4-ол (1С) (155 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.), добавляли уксусный ангидрид (3 мл). Смесь нагревали до 115°C в течение 4 ч. Ее концентрировали при пониженном давлении. Ее фильтровали и промывали диэтиловым эфиром и гексаном и оставляли сушиться на воздухе с получением N -(7-бром-4-гидрокси-2-ил)ацетамид (18D). MS (m/z): 282,9 [M+H] $^+$.

Синтез N -(7-бром-4-хлор-2-ил)ацетамид (18E). К раствору N -(7-бром-4-гидрокси-2-ил)ацетамид (18D) (200 мг, 0,71 ммоль, 1 эквив.) добавляли ацетонитрил (2 мл) и POCl_3 (1 мл), с последующим добавлением DIPEA (0,12 мл, 0,71 ммоль, 1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К ней добавляли воду (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 раза). Органический слой отделяли, суши-

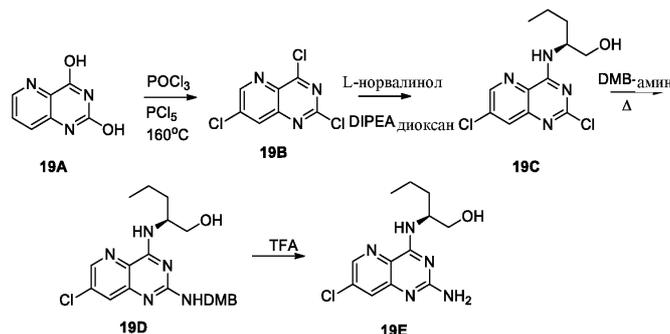
ли над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта N-(7-бром-4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)ацетамид (18E). MS (m/z): 298,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (18F). К раствору N-(7-бром-4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (18E) (215 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) добавляли ДМФА (1,5 мл), с последующим добавлением DIPEA (0,38 мл, 2,1 ммоль, 3 экв.) и (S)-(+)-2-амино-1-пентанол (55 мг, 3,6 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Ее концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (18F) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,34 (dd, $J=8,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,65-3,53 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 0,86 (t, $J=7,4$ Гц, 5H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ -77,52. MS (m/z): 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19



Синтез 2,4,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (19B): в микроволновый флакон добавляли пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диол (19A) (200 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) добавляли POCl_3 (2,5 мл) и PCl_5 (1,53 г, 7,4 ммоль, 6 экв.). Смесь нагревали до 160°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между EtOAc и H_2O . Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 236,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19C). К раствору 2,4,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (19B) (160 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) добавляли диоксан (4 мл), с последующим добавлением DIPEA (0,18 мл, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) и (S)-(+)-2-амино-1-пентанола (85 мг, 0,82 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение часа. Ее концентрировали при пониженном давлении и использовали как есть с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 301,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

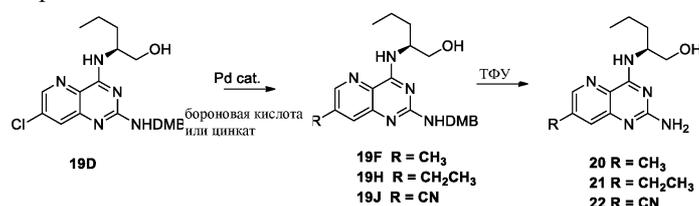
Синтез (S)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19D). К раствору (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19C) (206 мг, 0,68 ммоль, 1 эквив.) добавляли диоксан (4 мл), с последующим добавлением DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль, 2 экв.) и 2,4-диметоксибензиламина (0,30 мл, 2,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19E). К раствору (S)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19D) (35 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) добавляли ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (19E) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J=8,6, 5,3$ Гц, 1H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,71 (d, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 1H), 1,28 (s, 2H), 0,97 (t, $J=7,4$ Гц, 4H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,59 (d, $J=80,2$ Гц). MS (m/z): 282,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Общая схема примеров 20-22



Пример 20



Синтез (S)-2-((2-((2,4-диметоксифенил)амино)-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (19F). Во флакон, содержащий (S)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксифенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ол (19D) (25 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) добавляли метилбороновую кислоту (8 мг, 0,14 ммоль, 2,5 экв.), ортофосфат калия (37 мг, 0,17 ммоль, 3 экв.), палладия(0)-тетраakis(трифенилфосфин) (7 мг, 0,006 ммоль, 0,1 экв.) совместно с диоксаном (2 мл) и водой (2 мл). Смесь нагревали до 150°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно. MS (m/z): 474,3 [M+H]⁺.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ол (20). В колбу, содержащую 19F, добавляли ТГФ (2 мл), воду (2 мл), с последующим добавлением 2,3-дихлор-5,6-дифенилбензохинона (26 мг, 20,11 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Очистку проводили с использованием колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (20).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,54-4,34 (m, 1H), 3,70 (d, J=5,0 Гц, 2H), 1,84-1,61 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (m/z): 262,1 [M+H]⁺.

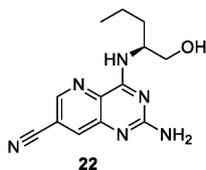
Пример 21



Синтез (S)-2-((2-амино-7-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (21) получали в соответствии с процедурой, используемой для 20, используя этилбороновую кислоту вместо метилбороновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,65-8,30 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,61-4,38 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,84 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,71 (tdd, J=8,3, 6,5, 2,2 Гц, 2H), 1,43 (dddd, J=12,4, 7,4, 5,1, 2,5 Гц, 2H), 1,39-1,23 (m, 4H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H). MS (m/z): 276,2 [M+H]⁺.

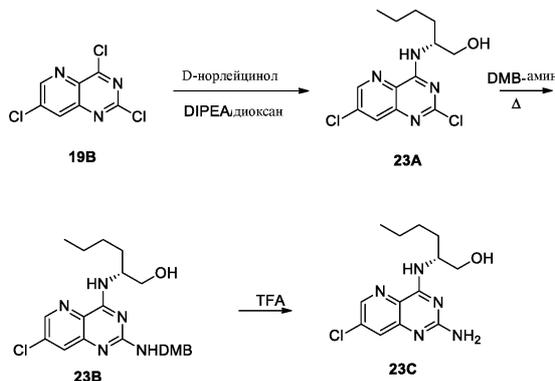
Пример 22



Синтез (S)-2-амино-4-((1-гидрокси-пентан-2-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбонитрила (22) получали в соответствии с двухстадийной процедурой, используемой для 20, используя Zn(CN)₂ вместо метилбороновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,24 (d, J=1,7 Гц, 1H), 2,95-2,68 (m, 3H), 0,76 (d, J=7,3 Гц, 2H), 0,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 0,02 (t, J=7,4 Гц, 4H). MS (m/z): 273,3 [M+H]⁺.

Пример 23



Синтез (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (23A). К раствору 2,4,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (19B) (45 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) добавляли диоксан (4 мл) с по-

следующим добавлением DIPEA (41 мкл, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) и (R)-(-)-2-Амино-1-гексанола 97% (24,7 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение часа. Ее концентрировали при пониженном давлении и использовали как есть с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 316,2[M+H]⁺.

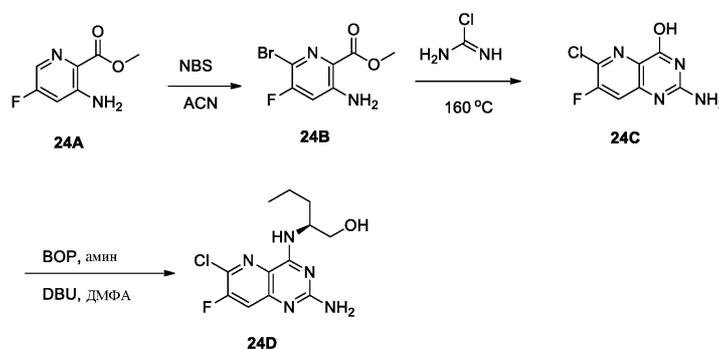
Синтез (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (23В). К раствору (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (23А) (60 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) добавляли диоксан (4 мл) с последующим добавлением DIPEA (68 мкл, 0,38 ммоль, 2 экв.) и 2,4-диметоксибензиламина (85 мкл, 3,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 446,9 [M+H]⁺.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (23С). К раствору (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (20В) (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) добавляли ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (23С) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,60 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 3H), 1,86-1,61 (m, 2H), 1,52-1,24 (m, 5H), 1,01-0,79 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,61. MS (m/z): 296,2 [M+H]⁺.

Пример 24



Синтез метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколината (24В). К раствору метил-3-амино-5-фторпиколината (24А) (270 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) добавляли ацетонитрил (5 мл) и N-бромсукцинимид (310 мг, 0,24 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 250,2 [M+H]⁺.

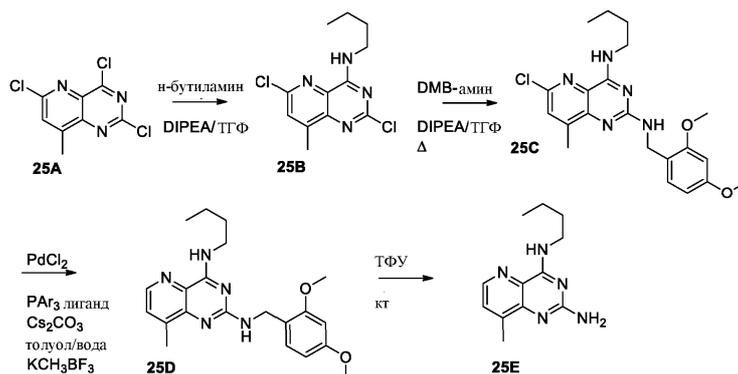
Синтез 2-амино-6-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (24С). В колбу, содержащую метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколинат (24В) (200 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) добавляли гидрохлорид хлороформамида (185 мг, 1,61 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 165°C в течение ночи. Ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и промывали водой и этиловым эфиром. Остаток оставляли сушиться на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (24С). Приблизительно, 25% продукта представляло собой соответствующий побочный продукт 2-амино-6-бром-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол. Вещество использовали без дополнительной очистки. MS (m/z): 260,0 [M+H]⁺.

Синтез 2-амино-6-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (24D). В колбу 2-амино-6-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (24С) (50 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) добавляли (Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат 97% (Реагент BOP) (123 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.), (S)-(+)-2-Амино-1-пентанол, 97% (48 мг, 0,47 ммоль, 2 экв.) и DBU (105 мкл, 0,70 ммоль, 3 экв.) и ДМФА (3 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (24D) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,86-7,63 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 1H), 3,72 (d, J=5,5 Гц, 2H), 1,82-1,61 (m, 3H), 1,56-1,35 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,54, -110,63 (d, J=8,2 Гц). MS (m/z): 300,2 [M+H]⁺.

Пример 25

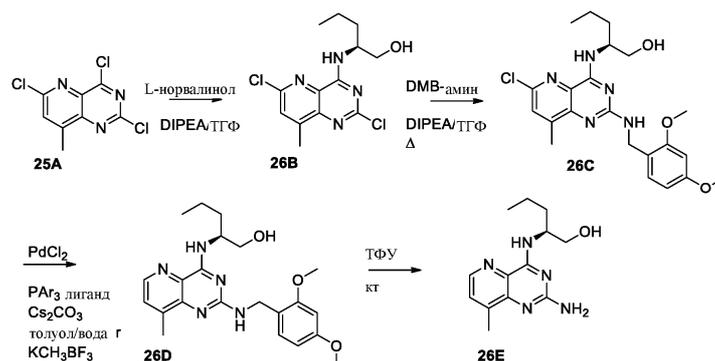


Синтез N⁴-бутил-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (25E). Начиная с промежуточного соединения 25A, обработка 1,05 экв. бутан-1-амина в ТГФ/DIPEA при КТ привела к 25B, которое концентрировали до остатка и непосредственно переносили далее. В результате нагревания с избытком 2,4-диметоксибензиламина в ТГФ/DIPEA получали соединение 25C, с характеристикой MS (m/z): 416,2 [M+H]⁺. Следуя процедуре, описанной Hasnik et. al in Synthesis, 2009, 1309-1317, вместо ожидаемого 6-метилирования посредством метилтрифторбората калия, протонолиз промежуточного гетероарил-Pd комплекса привел главным образом к выделению 25D, и наконец, к N⁴-бутил-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамину 25E после обработки 25D в избытке ТФУ и последней очистки с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (25E) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,3 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,6. MS (m/z): 232,1 [M+H]⁺.

Пример 26

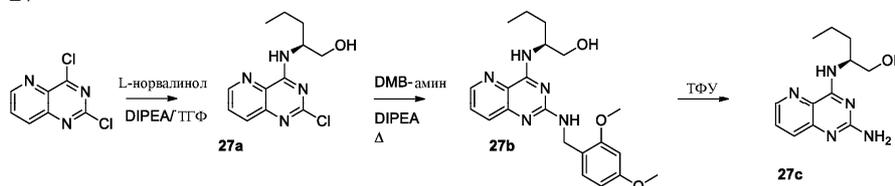


Синтез (S)-2-((2-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (26E). Начиная с промежуточного соединения 25A и в соответствии с последовательностью синтеза, описанной выше для синтеза 25E, но используя L-норвалинол вместо бутан-1-амина, получали 26E в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,63 (dq, J=4,5, 0,8 Гц, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,7. MS (m/z): 262,2 [M+H]⁺.

Пример 27



Синтез (S)-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (27C). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (160 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) добавляли ТГФ (4 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,18 мл, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) и (S)-(+)-2-амино-1-пентанола (85 мг, 0,82 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали как есть с получением 27A. MS (m/z): 267,1[M+H]⁺.

Синтез (S)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (27B). К раствору (S)-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (27A) (206 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.) добавляли ТГФ (4 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль, 2 экв.) и 2,4-диметоксибензиламина (0,30 мл, 2,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 135°C с помощью микроволнового реактора в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O.

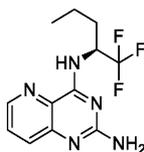
Органические вещества отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 27В. MS (m/z): 398,2 [M+H]⁺.

Синтез (S)-2-((2-амино-[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (27С). К раствору (S)-2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (27В) (35 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) добавляли ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (27С) в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,65 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,44 (td, J=7,3, 4,2 Гц, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,6. MS (m/z): 248,2 [M+H]⁺.

Пример 28



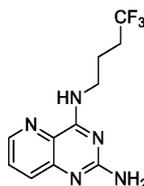
28

В соответствии с общей процедурой, описанной выше для синтеза 1В, 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 1,1 экв. (S)-1,1,1-трифторпентан-2-амина вместо 1-бутан-амина и затем проводили стадии, как описано выше в примере 1, с получением (S)-N⁴-(1,1,1-трифторпентан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (28).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,67 (dd, J=4,4, 1,5 Гц, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 5,13 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,74 (dd, J=12,1, 7,1 Гц, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,27 (dq, J=13,7, 7,1 Гц, 1H), 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -73,9, -74,1. MS (m/z): 286,1 [M+H]⁺.

Пример 29



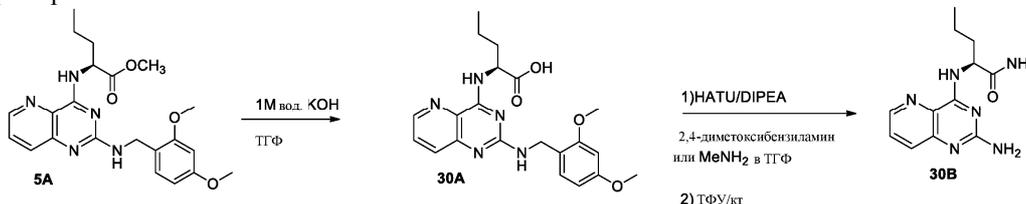
29

В соответствии с общей процедурой, описанной выше для синтеза 1В, 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин подвергали взаимодействию с 1,1 экв. 4,4,4-трифторбутиламина вместо 1-бутан-амина и затем проводили стадии, как описано выше для примера 1, с получением N⁴-(4,4,4-трифторбутил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (29) после очистки ВЭЖХ в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,63 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 8,18-7,50 (m, 2H), 3,62 (q, J=6,7 Гц, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -65,5, 75,6. MS (m/z): 272,1 [M+H]⁺.

Пример 30

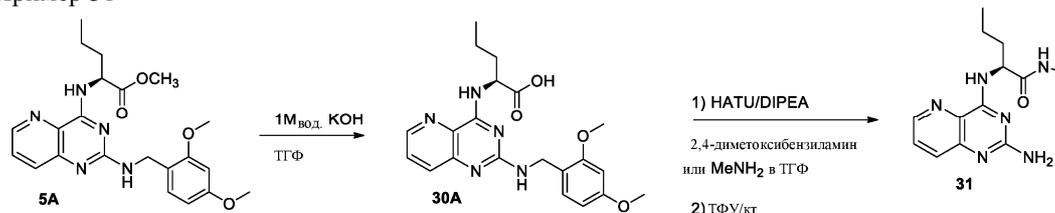


Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентанамида (30В). Начиная с 50 мг промежуточного соединения 5А описанного ранее выше, обработка с 1 экв. водн. КОН в ТГФ/МЕОН (4 мл) в течение 1 ч привела, после удаления растворителя, к промежуточному соединению 30А, MS (m/z): 399,1 [M+H]⁺. 30А обрабатывали 1,5 экв. NATU и 3 экв. DIPEA в 2 мл ДМФА, с гашением избытком 2,4-диметоксibenзиламина (DMB) с получением промежуточного амид. После полного удаления DMB с помощью обработки ТФУ, в результате очистки ВЭЖХ остатка продукта получали указанное в заголовке соединение 30В в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (ddd, J=9,2, 4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,89-7,73 (m, 2H), 4,00-3,59 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,22-1,79 (m, 2H), 1,48 (tt, J=9,8, 7,4 Гц, 2H), 0,99 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,6. MS (m/z): 261,1 [M+H]⁺.

Пример 31



Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилпентанамида (31). 50 мг 30А обрабатывали 1,5 экв. NATU и 3 экв. DIPEA в 2 мл ДМФА, с гашением 1,0 М метиламином в ТГФ с получением промежуточного метиламида. После стандартного удаления DMF с помощью обработки ТФУ, в результате очистки ВЭЖХ остатка продукта получали указанное в заголовке соединение 31 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,45 (dddd, $J=16,5, 13,8, 11,5, 7,4$ Гц, 2H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,9. MS (m/z): 275,1 [M+H] $^+$.

Пример 32

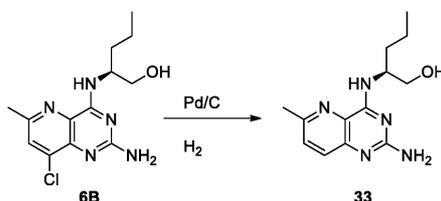


Синтез N^4 -бутил-6-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (32). Начиная с 10 мг соединения 1B, синтез которого описан в примере 1, и в соответствии с химией, описанной Yining et al. in PNAS, 2011, 108, 14411, 1B нагревали при 55°C в ДМСО в присутствии 10 эквивалентов трифторметансульфоната цинка и 10 экв. 70% водн. раствора трет-бутилгидропероксида. Через 24 ч реакционную смесь вводили непосредственно в ВЭЖХ для последней очистки с получением указанного в заголовке соединения (32) в виде соответствующей соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,15 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,8, 0,8$ Гц, 1H), 3,82-3,56 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,58-1,31 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ - 69,0, -77,6. MS (m/z): 286,1 [M+H] $^+$.

Пример 33

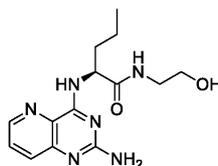


Синтез (S)-2-((2-амино-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (33). 50 мг соединения 6B, (0,11 ммоль, 1 эквив) в 10 мл (1:1 EtOH/EtOAc) подвергали взаимодействию с 28 мг 5% Pd/C при 70°C под давлением 1 атм H_2 . После ночи реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора и продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя при 25% MeOH/75% EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (33) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,54 (ddd, $J=12,4, 7,3, 5,2$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,73 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,44 (ddt, $J=14,6, 7,4, 4,2$ Гц, 2H), 0,98 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,7. MS (m/z) 262,14 [M+H] $^+$.

Пример 34



34

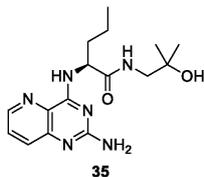
Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)пентанамида (34): Указанное в заголовке соединение синтезировали образом, аналогичным 30B, как описано в примере 30, заменяя метанольный аммиак этаноламином, с получением указанного в заголовке соединения (34) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,80 (dd,

$J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,88 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,00 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,5. MS (m/z) 305,21 [M+H] $^+$.

Пример 35

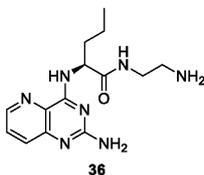


Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пентанамид (35). Соединение (35) синтезировали образом, аналогичным 30В, как описано в примере 30, заменяя метанольный аммиак 1-амино-2-метил-2-пропанолом, с получением указанного в заголовке соединения (35) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,61 (td, $J=5,9, 5,5, 1,5$ Гц, 2H), 2,09-1,85 (m, 2H), 1,48 (dddd, $J=18,0, 13,7, 9,7, 7,3$ Гц, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,5. MS (m/z) 333,25 [M+H] $^+$.

Пример 36

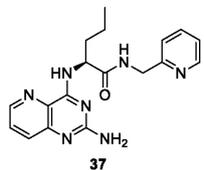


Синтез (S)-N-(2-аминоэтил)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентанамид (36). Соединение 36 синтезировали образом, аналогичным 30В, заменяя метанольный аммиак N-Вос-этилендиамином. Полное снятие защиты с помощью ТФУ приводило к указанному в заголовке соединению (36) в виде его бис-ТФУ соли.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 4,92 (dd, $J=8,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,56 (ddd, $J=13,9, 12,8, 6,7$ Гц, 1H), 3,45 (dt, $J=14,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,08 (hept, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,6. MS (m/z) 304,05 [M+H] $^+$.

Пример 37

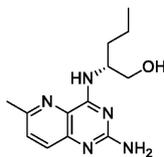


Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(пиридин-2-илметил)пентанамид (37). Соединение 37 синтезировали образом, аналогичным 30В, заменяя метанольный аммиак 2-пиколиламином, с получением указанного в заголовке соединения (37) в виде его бис-ТФУ соли.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,69 (dd, $J=4,4, 1,5$ Гц, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,22 (td, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=7,5, 5,7$ Гц, 1H), 4,93 (dd, $J=8,8, 5,2$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,13-1,94 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 3H), 1,00 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,8. MS (m/z) 352,04 [M+H] $^+$.

Пример 38



Синтез (R)-2-((8-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (38А): 38А синтезировали образом, аналогичным 6А, заменяя (S)-норвалинол на (R)-2-аминопентанол и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин на 2,4,8-трихлор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин. MS (m/z) 446,24 [M+H] $^+$.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (38В): 38В синтезировали образом, аналогичным 6В. MS (m/z) 412,22 [M+H] $^+$.

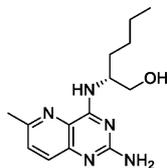
Синтез (R)-2-((2-амино-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (38С). Соединение 38С синтезировали образом, аналогичным 33, с получением указанного в заголовке соединения

(38С) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,49 (qd, $J=7,9, 6,9, 4,1$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,68 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,3. MS (m/z) 262,15 [M+H] $^+$.

Пример 39



39C

Синтез (R)-2-((8-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (39А): 39А синтезировали образом, аналогичным 1А, заменяя бутан-1-амин на (R)-2-аминогексанол и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин на 2,4,8-трихлор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин. MS (m/z) 460,21 [M+H] $^+$.

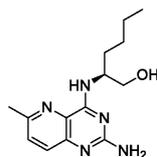
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (39В): 39В синтезировали образом, аналогичным 33. MS (m/z) 426,24 [M+H] $^+$.

Синтез (R)-2-((2-амино-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (39С). Соединение 39С синтезировали образом, аналогичным 1В, с получением указанного в заголовке соединения (39С) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,50 (dt, $J=8,4, 5,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 5H), 0,93-0,86 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,3. MS (m/z) 276,17 [M+H] $^+$.

Пример 40



40C

Синтез (S)-2-((8-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (40А): 40А синтезировали образом, аналогичным 1А, заменяя бутан-1-амин на (S)-2-аминогексанол и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин на 2,4,8-трихлор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин. MS (m/z) 460,26 [M+H] $^+$.

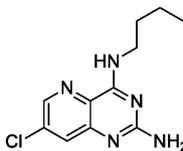
Синтез (S)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (40b): 40b синтезировали образом, аналогичным 33. MS (m/z) 426,24 [M+H] $^+$.

Синтез (S)-2-((2-амино-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (40С). Соединение 40С синтезировали образом, аналогичным 1В, с получением указанного в заголовке соединения (40С) в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,73 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,51 (dq, $J=8,5, 6,1, 5,4$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 3H), 1,38 (qd, $J=8,0, 6,4, 2,9$ Гц, 5H), 0,95-0,87 (m, 4H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,6. MS (m/z) 276,16 [M+H] $^+$.

Пример 41



41

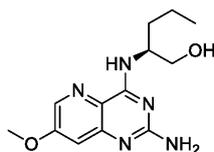
N^4 -бутил-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (41).

Соединение 41 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для получения 19Е, подвергая взаимодействию промежуточное соединение 19В с 1-бутан-амином и согласно описанной последовательности с получением указанного в заголовке соединения (41) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,66 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,59 (s, 0H), 1,43 (dq, $J=14,7, 7,4$ Гц, 2H), 0,98 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

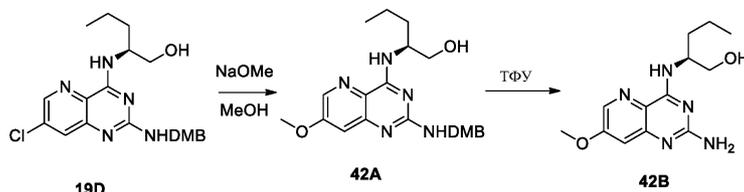
^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,55. MS (m/z) 252,2 [M+H] $^+$.

Пример 42



42B

(S)-2-((2-амино-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (42B) получали согласно следующей схеме:



19D

42A

42B

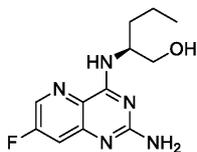
(S)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (42A). Во флакон, содержащий (S)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ол (19D) (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), добавляли NaOMe (65 мкл, 1,1 ммоль, 10 экв.) и метанол (2 мл). Смесь нагревали до 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, сушили и удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 428,2 [M+H]⁺.

Соединение 42B синтезировали посредством обработки ТФУ 42A с получением указанного в заголовке соединения (42B) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,32 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,77-3,67 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,52. MS (m/z) 278,2 [M+H]⁺.

Пример 43



43C

Синтез (S)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (43C):



43A

43B

Метил-3-амино-5-фторпиколинат (43A) (830 мг, 4,88 ммоль), гидрохлорид хлорформамидина (1121,64 мг, 9,76 ммоль), диметилсульфон (4592,09 мг, 48,78 ммоль) и мешалку загружали в герметичную закрытую пробирку и нагревали до 160°C в течение 1 ч. После чего реакционную смесь оставляли охлаждаться, добавляли 50 мл воды и раствор перемешивали при нагревании в течение 30 мин. Осадки отфильтровывали и маточный раствор очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием ACN/H₂O с 0,1% ТФУ в качестве элюента на колонке Hydro-RP с градиентом 2-5% ACN. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток азеотропировали 2х с метанолом, 2х с ДХМ до обработки ультразвуком в эфире. Осадки фильтровали и сушили на воздухе с получением 210 мг (23,9%) 2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (43B) в виде белого твердого вещества.

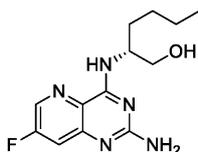
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -75,15, -119,96. MS (m/z) 181,0 [M+H]⁺.

Соединение 43C синтезировали посредством промотированного ВОР-Cl сочетания 43B с (S)-норвалинолом, с получением указанного в заголовке соединения (43C) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,56 (dq, J=12,7, 6,4, 6,0 Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 1,78 (ddd, J=18,8, 11,4, 3,7 Гц, 2H), 1,53-1,33 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,64, -118,17 (d, J=8,8 Гц). MS (m/z) 266,2 [M+H]⁺.

Пример 44



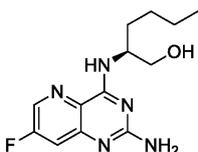
44

(R)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (44). Соединение 44 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для получения 43С, подвергая взаимодействию промежуточное соединение 43В с (R)-норлейцинол и согласно описанной выше последовательности с получением указанного в заголовке соединения (44) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,53 (dq, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 3,72 (d, J=5,4 Гц, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,28 (m, 4H), 1,04-0,82 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,60, -118,13 (d, J=8,6 Гц). MS (m/z) 280,2 [M+H] $^+$.

Пример 45



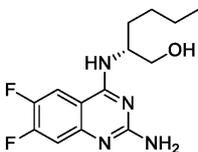
45

(S)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (45). Соединение 45 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для получения 43С, подвергая взаимодействию промежуточное соединение 43В с (S)-норлейцинолом и согласно описанной выше последовательности с получением указанного в заголовке соединения (45) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,53 (dq, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 3,72 (d, J=5,4 Гц, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,28 (m, 4H), 1,04-0,82 (m, 3H).

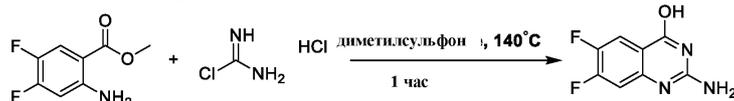
^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,60, -118,13 (d, J=8,6 Гц). MS (m/z) 280,2 [M+H] $^+$.

Пример 46



46C

Синтез (R)-2-((2-амино-6,7-дифторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (46C):



46A

46B

2-амино-6,7-дифторхинолазолон-4-ол (46B) синтезировали в соответствии с процедурой, описанной выше для получения 43В, подвергая взаимодействию промежуточное соединение 46А вместо 43А и согласно описанной выше последовательности с получением указанного в заголовке соединения (46С) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,83 (t, J=9,7 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,19 (s, 1H).

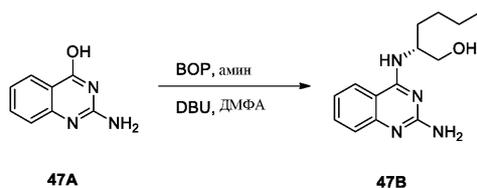
^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,93, -128,78, -144,35. MS (m/z) 198,0 [M+H] $^+$.

Соединение (46С) синтезировали посредством промотированного ВОР-Cl сочетания 46В с (R)-норлейцинолом, с получением указанного в заголовке соединения (46С) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (dd, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=10,6, 6,8 Гц, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 4H), 0,91 (td, J=7,0, 6,3, 2,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,71, -127,97 (ddd, J=21,5, 10,6, 7,9 Гц), -142,27 (ddd, J=21,4, 11,0, 6,9 Гц). MS (m/z) 297,2 [M+H] $^+$.

Пример 47



(R)-2-((2-аминохинозаолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (47B) синтезировали посредством промотированного BOP-Cl сочетания 47A с (R)-норлейцинолом, с получением указанного в заголовке соединения (47B) в виде соли ТФУ после конечной очистки ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (ddd, $J=8,3, 1,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,78 (ddd, $J=8,4, 7,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J=3,2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 48

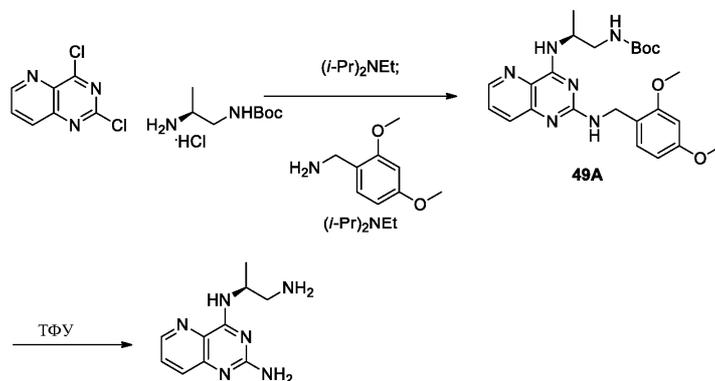
**48**

Синтез (S)-2-((2-аминохинозаолин-4-ил)амино)гексан-1-ола. (48) получали образом, аналогичным 47B, с использованием (S)-норлейцинола вместо (R)-норлейцинола.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (ddd, $J=8,3, 1,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,78 (ddd, $J=8,4, 7,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 2H), 4,71-4,56 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,92 (h, $J=3,2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,69. MS (m/z) 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49

**49**

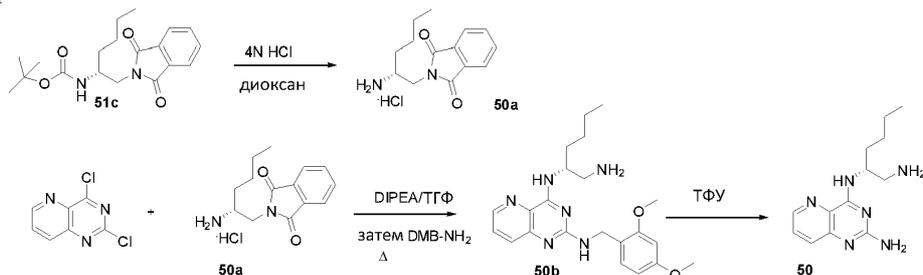
Синтез (S)-трет-бутил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пропил)карбамата (49A). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали гидрохлоридом (S)-трет-бутил-(2-аминопропил)карбамата бутан-1-амина (CAS# 959833-70-6, Fluorochem Ltd. UK), (0,03 мл, 0,56 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,19 мл, 1,25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль), и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 49A. ЖХМС (m/z): 469,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (S)-N⁴-(1-аминопропан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (49). 49A (50 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли водой и метанолом. Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток затем растворяли в метаноле и фильтровали с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 49 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (ddd, $J=9,0, 4,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,85-7,68 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 1,39 (d, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,8. ЖХМС (m/z): 219,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0,29$ мин. (ЖХ/МС ВЭЖХ способ В).

Пример 50



Синтез гидрохлорида (R)-2-(2-аминогексил)изоиндолин-1,3-диона (50a). К фталимиду 51с (180 мг, 0,53 ммоль) добавляли 4N HCl в диоксане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 6 ч и затем летучие вещества удаляли в вакууме с получением неочищенного 50a, которое непосредственно переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 246,93 [M+H]⁺.

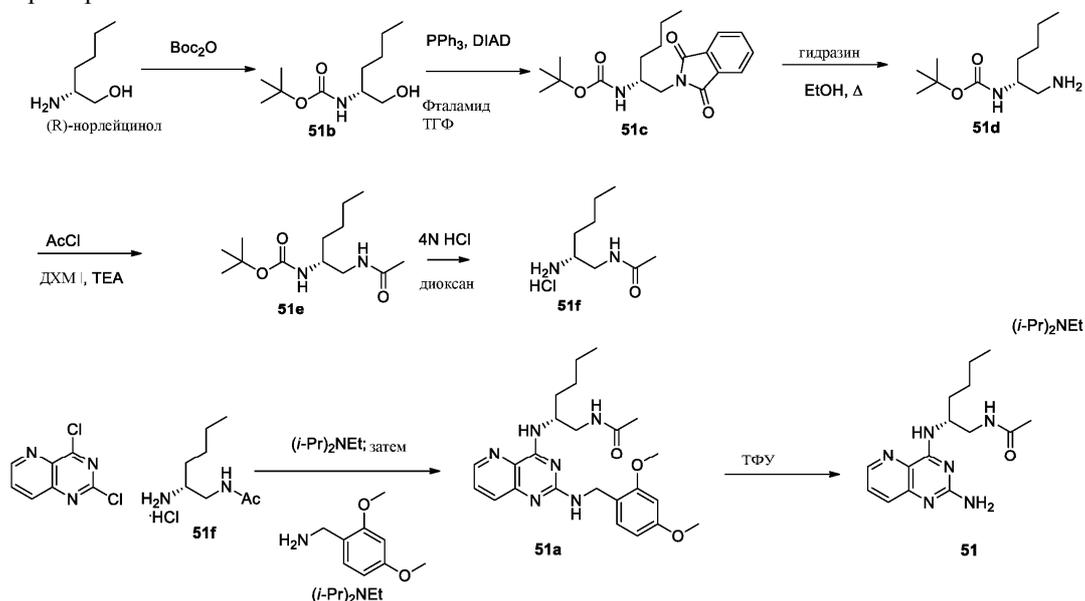
Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексаноата (50b). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали 50a (150 мг, 0,53 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0,25 мл, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин и добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,38 мл, 2,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) и смесь нагревали до 125°C. Через 24 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 50b.

Синтез (R)-N⁴-(1-аминогексан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (50). 50b (15 мг, 0,04 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали до остатка в вакууме с последующим совместным выпариванием с MeOH, с получением указанного в заголовке соединения 50 в виде его бис-ТФУ соли.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,68 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (m, 1H) 1,92-1,79 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 4H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,9. ЖХМС (m/z): 261,14 [M+H]⁺; t_R=0,30 мин.

Пример 51



(R)-норлейцинол (0,5 г, 4,3 ммоль) обрабатывали Voc₂O (1,2 эквив, 5,2 ммоль) и избытком N,N-диизопропилэтиламина в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем фильтровали через слой силикагеля. В результате удаления летучих веществ получали 51b в виде неочищенного остатка, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 218,23 [M+H]⁺.

Соединение 51b (0,7 г, 3,22 ммоль) подвергали взаимодействию с PPh₃ (1,1 г, 3,9 ммоль), фталимидом (573 мг, 3,9 ммоль) и DIAD (810 мг, 4,0 ммоль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч, и затем разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах с получением 51c. ЖХМС (m/z): 347,24 [M+H]⁺.

Имид 51c (300 мг, 0,87 ммоль) обрабатывали избытком гидразингидрата (0,2 мл, 6,25 ммоль) в

EtOH (30 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 51d в виде неочищенного остатка, который непосредственно переносили далее. Промежуточное соединение 51d (0,87 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали AcCl (0,1 мл, 1,2 ммоль), с последующим добавлением ТЕА (0,26 мл, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл). Смесь затем промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 51e. ЖХМС (m/z): 259,21 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 51e (0,3 г) обрабатывали 4N HCl в диоксанах (20 мл) и перемешивали в течение 4 ч при кт. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением гидрохлорида 51f, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 159,45 [M+H]⁺.

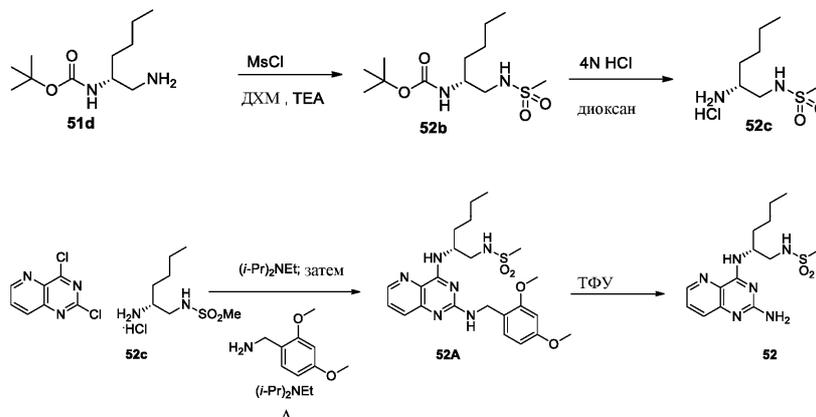
Синтез (R)-N-(2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексил)ацетамида (51a). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали 51f, (200 мг, 0,53 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,15 ммоль). После перемешивания смеси в течение 30 мин добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,38 мл, 2,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль), и смесь нагревали до 115°C. После нагревания в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 51a. ЖХМС (m/z): 453,33 [M+H]⁺.

Синтез (R)-N-(2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексил)ацетамида (51). 51a (60 мг, 0,133 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в MeOH, фильтровали и концентрировали в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения 51 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) 8,65 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 4,68-4,55 (m, 4H), 3,59 (dd, J=13,9, 4,3 Гц, 4H), 3,34-3,23 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,39 (ddd, J=7,7, 5,1, 2,4 Гц, 4H), 0,91 (ddt, J=8,3, 4,7, 3,0 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,7. ЖХМС (m/z): 303,15 [M+H]⁺; t_R=0,68 мин. (ЖХ/МС ВЭЖХ способ В).

Пример 52



N-Вос-защищенное промежуточное соединение 51d (188 мг, 0,87 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали метансульфонилхлоридом (0,78 мкл, 114 мг, 1 ммоль) и ТЕА (0,26 мл, 1,8 ммоль). Через 3 ч EtOAc (100 мл) добавляли и полученную смесь промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 52b. ЖХМС (m/z): 295,24 [M+H]⁺.

Согласно синтезу 51f из 51e, промежуточное соединение 52b (0,87 ммоль) превращали в неочищенную гидрохлоридную соль 52c, которую затем переносили далее без очистки.

Синтез (R)-N-(2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексил)метансульфонамида (52A). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (50 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали неочищенным 52c, (85 мг, 0,43 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0,25 мл, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин, добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,19 мл, 1,25 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль) и смесь нагревали до 115°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали деионизированной водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 52A. ЖХМС (m/z): 489,25 [M+H]⁺.

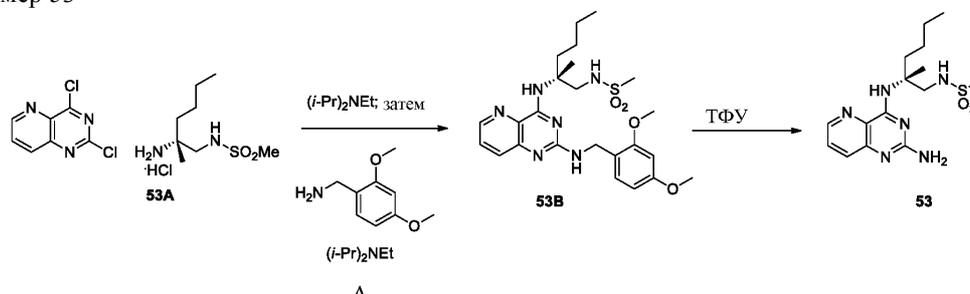
Синтез (R)-N-(2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексил)метансульфонамида (52). 52A (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток затем разбавляли MeOH, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заго-

ловке продукта 52 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,65 (dd, $J=4,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5$, 4,4 Гц, 1H), 4,58 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,52-3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,75 (dd, $J=9,6$, 4,0 Гц, 2H), 1,39 (td, $J=8,5$, 7,6, 3,5 Гц, 4H), 0,91 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,7. ЖХМС (m/z): 339,21 [M+H] $^+$; $t_R=0,83$ мин. (ЖХ/МС ВЭЖХ способ В).

Пример 53



Соединение 61С (0,22 г, 0,69 ммоль) мезилировали в соответствии с процедурой для образования 61D, но заменяя ацетилхлорид метансульфонилхлоридом (0,06 мл, 0,8 ммоль) с получением количественного выхода соответствующего мезилированного промежуточного соединения. Полученный сульфонамид затем подвергали Pd/C гидрированию с последующим удалением N-BOC, как описано при получении 61Е из 61D, с получением неочищенного продукта 53А в виде его гидрохлоридной соли. ЖХМС (m/z): 209,1 [M+H] $^+$.

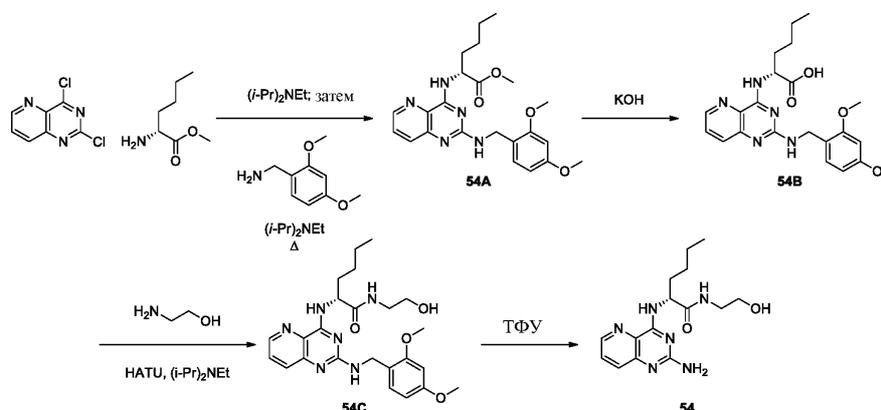
Синтез (R)-N-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)метансульфонамида (53В). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (4 мл) обрабатывали неочищенным 53А (0,69 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0,5 мл, 2,3 ммоль). После нагревания при 75°C в течение 4 ч добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,4 мл, 2,5 ммоль) и дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,26 мл, 1,5 ммоль) и смесь нагревали до 115°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали деионизированной водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc, с получением 53В. ЖХМС (m/z): 503,28 [M+H] $^+$.

Синтез (R)-N-(2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)метансульфонамида (53). 53В (75 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH, фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке продукта 53, в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,63 (dd, $J=4,3$, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=8,4$, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,4$, 4,3 Гц, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,82 (dd, $J=9,6$, 4,0 Гц, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,37 (td, $J=8,4$, 7,5, 3,4 Гц, 4H), 0,93 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,6. ЖХМС (m/z): 353,18 [M+H] $^+$; $t_R=0,83$ мин. (ЖХ/МС ВЭЖХ способ В).

Пример 54



Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексаноата (54А). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (CAS# 39551-54-7, поставляемый Astatech, Inc.) (500 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрохлорид метилового эфира D-норлейцина (454 мг, 2,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,5 ммоль). После перемешивания при кт в течение 30 мин добавляли 2,4-диметоксибензиламин (1,9 мл, 12,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,5 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакционную смесь

охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 54А.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (dd, J=4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 4,88 (q, J=7,3 Гц, 1H), 4,59 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,88 (dq, J=14,8, 7,6 Гц, 1H), 1,40 (dddd, J=26,8, 15,8, 6,9, 2,6 Гц, 5H), 0,91 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС (m/z): 440,49 [M+H]⁺; t_R=0,77 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексановой кислоты (54В). К раствору 54А (750,7 мг, 1,71 мл) в ТГФ (3,6 мл) и MeOH (3,6 мл) добавляли 1N KOH_(водн) (3,6 мл). Через 4 ч реакцию смесь нейтрализовали до pH 7 с использованием 1 M HCl_(водн). В результате концентрирования смеси в вакууме получали неочищенный продукт 54В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,53 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,30 (s, 4H), 0,84 (s, 3H). ЖХМС (m/z): 426,16 [M+H]⁺; t_R=0,67 мин на ЖХ/МС Способ А.

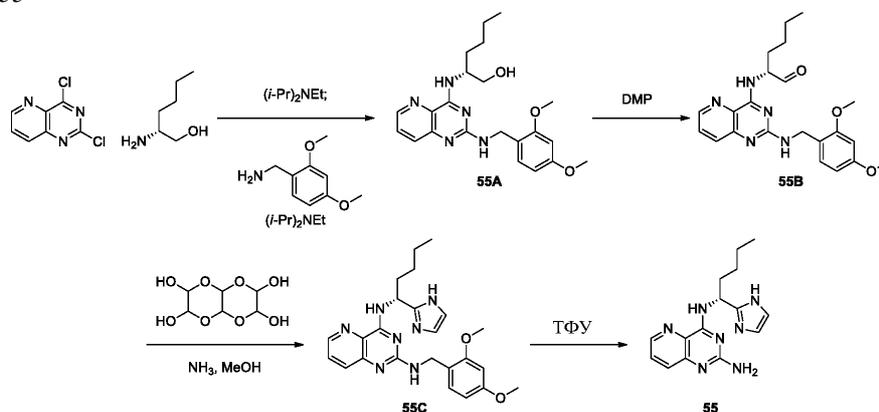
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)гексанамида (54С). К раствору неочищенного 54В (50 мг, 0,12 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,15 мл, 0,86 ммоль) и 2-аминоэтанола (0,05 мл, 0,59 ммоль) в NMP (12 мл) добавляли HATU (96 мг, 0,25 ммоль). Через 16 ч смесь подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 54С в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 469,23 [M+H]⁺; t_R=0,70 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)гексанамида (54). К 54С (10 мг, 0,02 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 4 ч MeOH (2 мл) и воду (2 мл) добавляли к смеси. Через 16 ч смесь концентрировали в вакууме и затем совместно выпаривали с MeOH три раза. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 60% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 54 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,68 (dd, J=4,4, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,81 (dd, J=8,2, 5,7 Гц, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 4H), 0,98-0,89 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,83. ЖХМС (m/z): 319,23 [M+H]⁺; t_R=0,49 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 55



Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (55А). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (500 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли (R)-норлейцинол (293 мг, 2,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,5 ммоль). После перемешивания при кт в течение 30 мин добавляли 2,4-диметоксибензиламин (1,9 мл, 12,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,5 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакцию смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 55А.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,49-6,37 (m, 3H), 4,60 (d, J=5,9 Гц, 3H), 3,86 (s, 5H), 3,79 (s, 5H), 1,55 (s, 2H), 1,45-1,33 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,0 Гц, 4H). ЖХМС (m/z): 412,20 [M+H]⁺; t_R=0,89 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексаналя (55В). К раствору 55А (100 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (248 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и затем гасили смесью насыщ. Na₂S₂O_{3(водн)} (5 мл) и насыщ. NaHCO_{3(aq)} (5

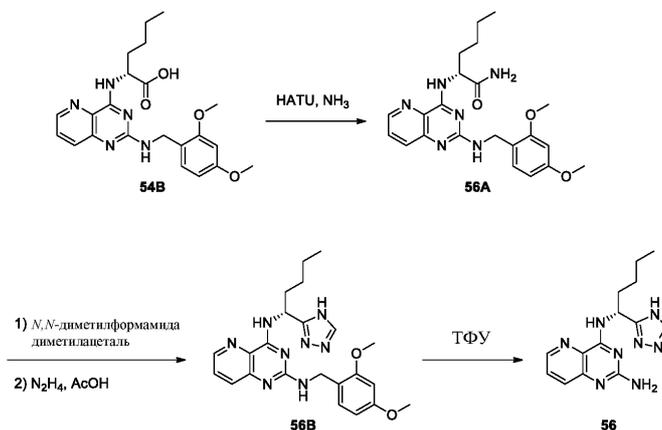
мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-ЕтОАс, с получением 55В. ЖХМС (m/z): 410,19 [M+H]⁺; t_R=0,97 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N⁴-(1-(1H-имидазол-2-ил)пентил)-N²-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (55С). К раствору 55В (50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли дигидрат тримера глиоксаля (12 мг, 0,06 ммоль) и аммиака в MeOH (2М, 0,28 мл, 0,55 ммоль). Через 24 ч добавляли дополнительное количество дигидрата тримера глиоксаля (12 мг, 0,06 ммоль) и аммиака в MeOH (2М, 0,28 мл, 0,55 ммоль). Через 18 ч смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 55С. ЖХМС (m/z): 448,15 [M+H]⁺; t_R=0,62 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N⁴-(1-(1H-имидазол-2-ил)пентил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (55). К 55С (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли ТФУ (2 мл). Через 90 мин MeOH (2 мл) и воду (2 мл) добавляли к смеси. Через 16 ч смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (×3). Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 60% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 55 в виде соли ТФУ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,70 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 5,92-5,71 (m, 1H), 2,30 (td, J=9,3, 8,7, 4,3 Гц, 2H), 1,64-1,34 (m, 4H), 0,95 (t, J=7,0 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,73. ЖХМС (m/z): 298,05[M+H]⁺; t_R=0,46 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 56



Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексанамида (56А). К раствору 54В (50 мг, 0,12 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл, 0,57 ммоль) и аммиака в диоксане (0,5 М, 1,2 мл, 0,59 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли HATU (174 мг, 0,46 ммоль). Через 4 ч смесь подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 56А в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 425,18 [M+H]⁺; t_R=0,69 мин на ЖХ/МС Способ А.

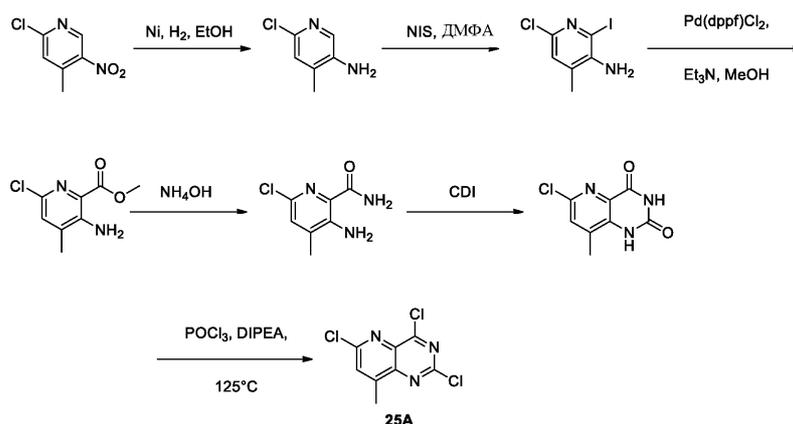
Синтез (R)-N⁴-(1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пентил)-N²-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (56В). Смесь 56А (70 мг, 0,17 ммоль) и N,N-диметилформамида диметилацетата (2 мл, 16 ммоль) нагревали до 120°C. Через 2 ч смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в AcOH (2 мл) и обрабатывали моногидратом гидразина (0,02 мл, 0,42 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 56В, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 449,23 [M+H]⁺; t_R=0,83 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N⁴-(1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)пентил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (56). К неочищенному 56В добавляли ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли MeOH (3,5 мл) и водой (3,5 мл). Через 90 мин смесь концентрировали и затем подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 60% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 56 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,67 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 5,72 (dd, J=8,4, 6,3 Гц, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 4H), 0,96-0,89 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,98. ЖХМС (m/z): 299,15 [M+H]⁺; t_R=0,62 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 57



2-Хлор-4-метил-5-нитропиридин (10,0 г, 57,8 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл) и добавляли никель Ренея (3 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом, и промывали смесью петролейный эфир/EtOAc=5:1 (50 мл) с получением неочищенного 6-хлор-4-метилпиридин-3-амина.

6-Хлор-4-метилпиридин-3-амин (22,0 г, 154,9 ммоль) растворяли в ДМФА (150 мл) и обрабатывали NIS (41,8 г, 185,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические вещества концентрировали в вакууме и остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя Et_2O -EtOAc, с получением 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амина.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

К раствору 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амина (30,0 г, 111,7 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,09 г, 5,5 ммоль), Et₃N (45,1 г, 447 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя Et_2O -EtOAc, с получением 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амина.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,33 (d, J=0,8, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,18 (d, J=0,4, 3H) ppm.

К раствору 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амина (18,8 г, 94 ммоль) в NH₄OH (180 мл) добавляли MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали смесью петролейный эфир/EtOAc (5:1, 50 мл) с получением 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинамида.

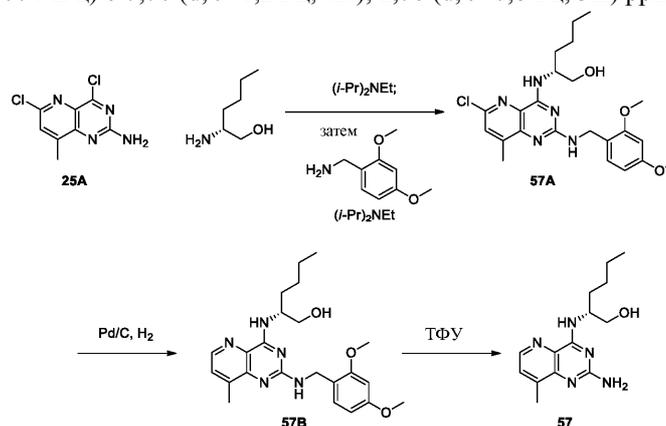
1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.

Раствор 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинамида (10 г, 54,1 ммоль) и CDI (8,02 г; 27,02 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали при 110°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали и собранные твердые вещества промывали EtOAc (30 мл). Органические вещества концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,76 (d, J=0,8 Гц, 3H) ppm.

Синтез 2,4,6-трихлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидина (25A). Раствор 6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (32 г, 151,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (50 мл) в POCl₃ (320 мл) перемешивали при 125°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя Et_2O -EtOAc, с получением 25A.

1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,76 (d, J=0,8 Гц, 3H) ppm.



Синтез (R)-2-((6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (57A). К раствору 25A (50 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли D-

норлейцинол (24 мг, 0,20 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,0 ммоль). После перемешивания при кт в течение 30 мин добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,2 мл, 1,1 ммоль) и дополнительное количество *N,N*-диизопропилэтиламина (0,26 мл, 1,5 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 57А.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,30 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,75 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,46 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 6,41 (dd, *J*=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,57 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,81 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,68 (q, *J*=7,7, 7,2 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,46-1,30 (m, 5H), 0,95-0,86 (m, 4H). ЖХМС (*m/z*): 460,25 [M+H]⁺; *t_R*=1,26 мин на ЖХ/МС Способ А.

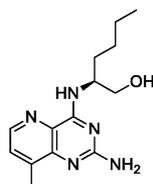
Синтез (R)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (57В). Раствор 57А (35 мг, 0,08 ммоль) в EtOAc (4 мл) и EtOH (4 мл) продували Ar, и затем добавляли Pd/C (Degussa 10 мас.%, 25 мг). Смесь затем продували H₂ и нагревали до 70°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали, продували Ar, фильтровали через целит и целит промывали EtOAc. Органические вещества концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc-MeOH, с получением 57В. ЖХМС (*m/z*): 426,16 [M+H]⁺; *t_R*=1,18 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (57). К 57В (21 мг, 0,05 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 60 мин MeOH (5 мл) и воду (5 мл) добавляли к смеси. Через 4 ч смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (×3). Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 57 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,50 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J*=4,6, 1,0 Гц, 1H), 4,53 (dq, *J*=8,6, 5,2 Гц, 1H), 3,74 (d, *J*=5,3 Гц, 2H), 2,53 (d, *J*=0,8 Гц, 4H), 1,83-1,64 (m, 3H), 1,45-1,33 (m, 5H), 0,97-0,87 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-*d*₄) δ -77,78. ЖХМС (*m/z*): 276,26 [M+H]⁺; *t_R*=0,88 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 58



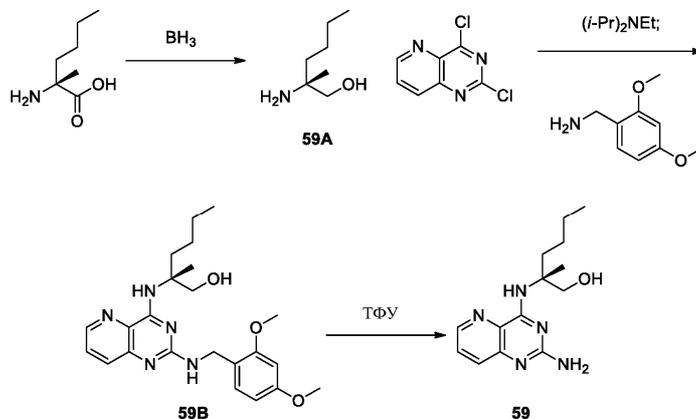
58

Синтез (S)-2-((2-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (58). 58 синтезировали в трехстадийной процедуре, аналогичной описанной для примера 57, заменяя *D*-норлейцинол на *L*-норлейцинол (24 мг, 0,204 ммоль), с получением 58 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,48 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J*=4,6, 1,0 Гц, 1H), 4,52 (dq, *J*=8,7, 5,4 Гц, 1H), 3,74 (d, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,52 (d, *J*=0,8 Гц, 3H), 1,86-1,61 (m, 3H), 1,47-1,32 (m, 5H), 0,95-0,86 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-*d*₄) δ -77,64. ЖХМС (*m/z*): 276,17 [M+H]⁺; *t_R*=0,88 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 59



Синтез (R)-2-амино-2-метилгексан-1-ола (59А). К гидрохлориду (2R)-2-амино-2-метилгексановой кислоты (250 мг, 1,4 ммоль, поставляемая Astatech) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса в ТГФ (1 М, 5,5 мл) по каплям в течение 5 мин. Через 24 ч реакционную смесь гасили MeOH (1 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 59А которое переносили непосредственно на

следующую стадию. ЖХМС (m/z): 131,92 $[M+H]^+$; $t_R=0,58$ мин на ЖХ/МС Способ А.

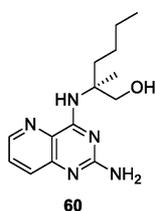
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (59B). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (50 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 59А (50 мг, 0,38 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,75 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,19 мл, 1,25 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 59B. ЖХМС (m/z): 426,21 $[M+H]^+$; $t_R=0,91$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (59). К 59B добавляли ТФУ (3 мл). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 59 в виде соли ТФУ.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,62 (dd, $J=4,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=8,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,92 (t, $J=6,9$ Гц, 2H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,98. ЖХМС (m/z): 276,13 $[M+H]^+$; $t_R=0,65$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 60

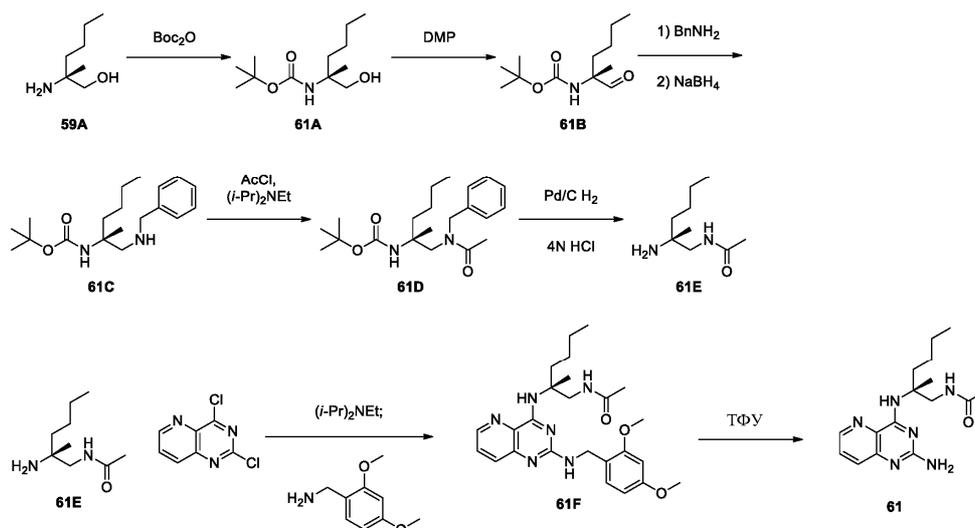


Синтез (S)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (60). Соединение 60 синтезировали по процедуре, аналогичной процедуре, описанной для 59, заменяя гидрохлорид (2R)-2-амино-2-метилгексановой кислоты на гидрохлорид (2S)-2-амино-2-метилгексановой кислоты (250 мг, 1,38 ммоль, поставляемый Astatech, Inc.). В результате последней очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) получали 60 в виде соли ТФУ.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,63 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,19-2,04 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,29 (m, 4H), 0,93 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,98. ЖХМС (m/z): 276,10 $[M+H]^+$; $t_R=0,65$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 61



Синтез (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-2-метилгексан-2-ил)карбамата (61A). К раствору 59А (1 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли нас. $NaHCO_3$ (водн) (35 мл) с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (3,33 г, 15,24 ммоль). Через 24 ч органические вещества растворители удаляли в вакууме. Полученную суспензию разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл), промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле с использованием ELSD, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 61A. ЖХМС (m/z): 231,61 $[M+H]^+$; $t_R=1,09$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-трет-бутил-(2-метил-1-оксогексан-2-ил)карбамата (61B). К раствору 61A (2,1 г, 9,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (5,7 г, 14 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь гасили насыщ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{водн})$ (75 мл). Смесь отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле с использованием ELSD, элюируя гексанами- EtOAc , с получением 61B. ЖХМС (m/z): 173,75 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,18$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-трет-бутил-(1-(бензиламино)-2-метилгексан-2-ил)карбамата (61C). К раствору 61B (1,9 г, 8,4 ммоль) в сухом MeOH (50 мл) добавляли бензиламин (1,0 мл, 8,35 ммоль). Через 18 ч порциями добавляли боргидрид натрия (500 мг, 13 ммоль). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали 1 М $\text{NaOH}(\text{водн})$ (50 мл), 10% водным раствором сегнетовой соли (50 мл, твердая, поставляется Sigma-Aldrich), и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 61C. ЖХМС (m/z): 321,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,94$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-трет-бутил-(1-(N-бензилацетиламино)-2-метилгексан-2-ил)карбамата (61D). К раствору 61C (2,2 г, 6,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 14 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (0,75 мл, 11 ммоль). Через 60 мин смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн})$ (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами- EtOAc , с получением 61D. ЖХМС (m/z): 362,82 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,32$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-амино-2-метилгексил)ацетамида (61E). К раствору 61D (2,0 г, 5,4 ммоль) в EtOH (55 мл) и раствору соляной кислоты в диоксане (4 М, 2 мл), которые продували Ag , добавляли гидроксид палладия на угле (20 мас.%, 2,0 г). Смесь продували H_2 и нагревали до 60°C . Через 24 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc , и концентрировали в вакууме с получением 61E в виде HCl соли. ЖХМС (m/z): 172,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,50$ мин на ЖХ/МС Способ А.

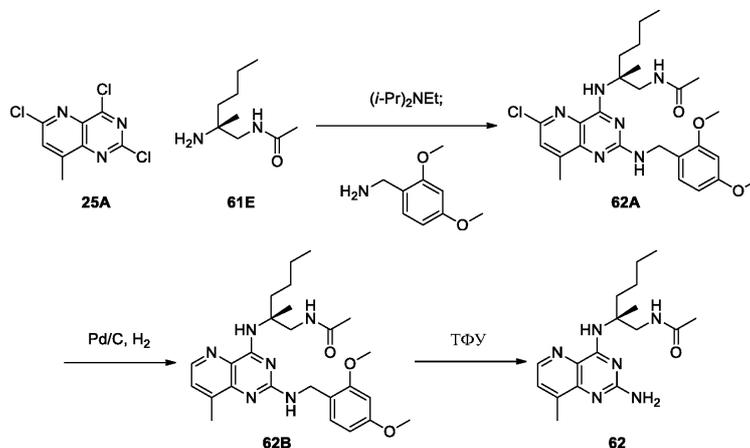
Синтез (R)-N-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (61F). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (30 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 61E (25 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,08 мл, 0,44 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,1 мл, 0,73 ммоль) и смесь нагревали до 100°C . Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc , промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя $\text{EtOAc}-\text{MeOH}$ с получением 61F. ЖХМС (m/z): 467,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,02$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (61). К 61F (33 мг, 0,07 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH ($\times 3$). Остаток суспендировали в MeOH , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 61 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,63 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 4H), 0,95-0,90 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ -77,77. ЖХМС (m/z): 317,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,71$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 62



Синтез (R)-N-(2-((6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (62A). К раствору 25A (37 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 61E (25 мг, 0,15 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,4 мл, 0,43 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,1 мл, 0,63 ммоль) и смесь нагревали до

100°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc, промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc-MeOH, с получением 62A (49 мг, 75%). ЖХМС (m/z): 515,17 [M+H]⁺; t_R=0,86 мин на ЖХ/МС Способ А.

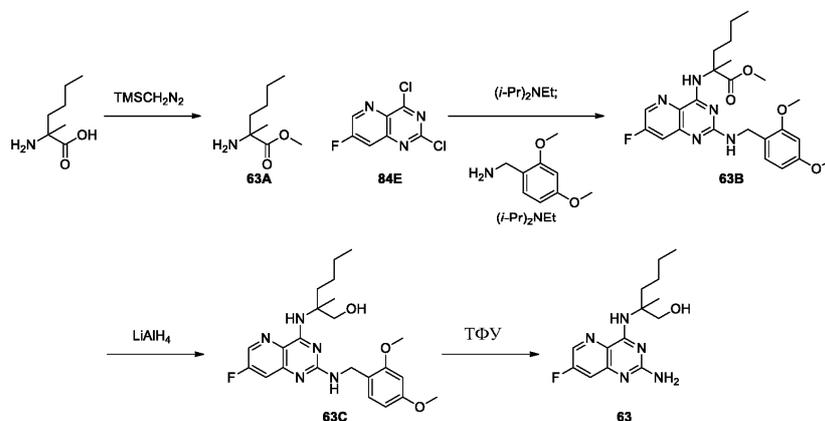
Синтез (R)-N-(2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (62B). К раствору 62A (49 мг, 0,1 ммоль) в EtOAc (4 мл) и EtOH (4 мл), которые продували Ar, добавляли Pd/C (Degussa 10 мас.%, 25 мг). Смесь затем продували H₂ и нагревали до 70°C. Через 1 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, продували Ar, фильтровали через целит, промывали EtOAc (50 мл) и концентрировали в вакууме с получением 62B (46 мг, 100%). ЖХМС (m/z): 481,25 [M+H]⁺; t_R=1,10 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (62). К 62B (46 мг, 0,1 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 18 ч смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (3×10 мл). Остаток суспендировали в 10 мл MeOH, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 62 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,48 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=4,7, 1,0 Гц, 1H), 3,95 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,56 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,52 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,18 (ddd, J=13,5, 11,3, 4,5 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,89 (ddd, J=13,5, 11,6, 4,8 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 5H), 0,96-0,89 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,85. ЖХМС (m/z): 331,16 [M+H]⁺; t_R=0,79 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 63



Синтез метил-2-амино-2-метилгексаноата (63A). К смеси гидрохлорид (2R)-2-амино-2-метилгексановой кислоты (50 мг, 0,28 ммоль) и гидрохлорида (2S)-2-амино-2-метилгексановой кислоты (50 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (5,0 мл) по каплям добавляли (триметилсилил)диазометан в гексанах (2 М, 0,41 мл, 0,83 ммоль). Через 6 ч реакционную смесь гасили AcOH (100 μL). Смесь концентрировали в вакууме с получением 63A, которое использовали без дополнительного выделения. ЖХМС (m/z): 159,91 [M+H]⁺; t_R=0,57 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексаноата (63B). К раствору 84E (120 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 63A (88 мг, 0,55 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,7 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток затем разбавляли ТГФ (10 мл) и добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,4 мл, 2,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,7 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 63B.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 5H), 0,88 (t, J=6,9 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -121,51 (d, J=422,9 Гц). ЖХМС (m/z): 472,21 [M+H]⁺; t_R=0,91 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (63C). К раствору 63B (104 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли алюмогидрид лития в Et₂O (2М, 0,30 мл, 0,60 ммоль). Через 5 ч реакционную смесь гасили H₂O (1 мл) и 2 М NaOH_(водн), и затем фильтровали. Затем маточный раствор разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщ. раствором сегнетовой соли (25 мл), H₂O (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексана-

ми-EtOAc, с получением 63С.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 1,74 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,40-1,37 (m, 3H), 1,32 (td, $J=13,4, 12,4, 6,3$ Гц, 4H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

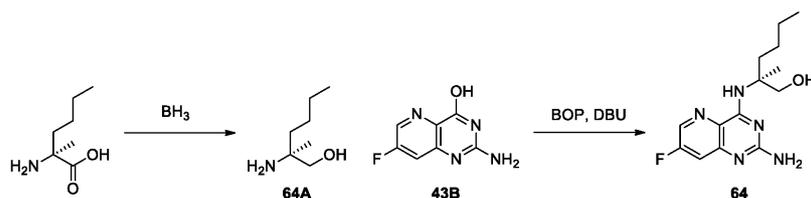
^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -121,34. ЖХМС (m/z): 444,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,94$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (63). К 63С (22 мг, 0,05 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли MeOH (5 мл). После перемешивания в течение 18 ч смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате совместного выпаривания с MeOH ($\times 3$) получали 63 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,70 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,09 (ddd, $J=13,9, 10,9, 5,3$ Гц, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 6H), 0,95-0,87 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,47, -118,23 (d, $J=8,6$ Гц). ЖХМС (m/z): 294,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,68$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 64



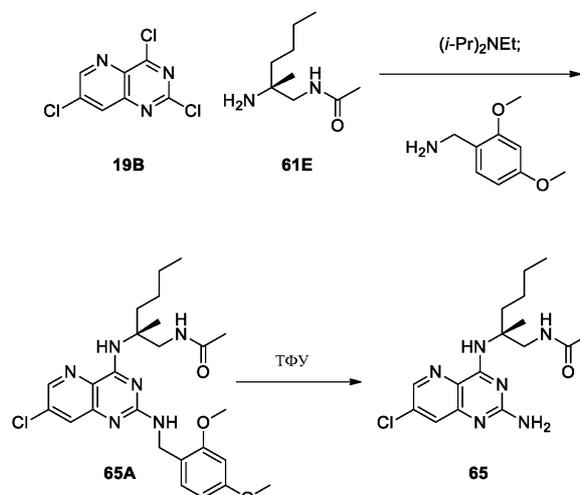
Синтез (S)-2-амино-2-метилгексан-1-ола (64А). К гидрохлориду (2S)-2-амино-2-метилгексановой кислоты (250 мг, 1,4 ммоль, поставляемой Astatech) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса в ТГФ (1 М, 5,5 мл) в течение 5 мин. Через 24 ч реакционную смесь гасили MeOH (1 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в ДХМ (10 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 64А. ЖХМС (m/z): 131,92 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,57$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (64). К раствору 43В (140 мг, 78 ммоль) и 64А (125 мг, 0,95 ммоль) в NMP (7,5 мл), добавляли DBU (0,35 мл, 2,4 ммоль) с последующим добавлением BOP (419 мг, 0,95 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь подвергали преп ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 50% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, 64 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,09 (ddd, $J=13,9, 10,8, 5,2$ Гц, 1H), 1,92 (ddd, $J=13,6, 10,9, 5,4$ Гц, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,40-1,31 (m, 5H), 1,00-0,85 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,62, -118,22 (d, $J=8,7$ Гц). ЖХМС (m/z) 294,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,79$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 65



Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (65А). К раствору 19В (112 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 61Е (100 мг, 0,48 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,4 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,75 мл, 5,0 ммоль) и смесь нагревали до 100°C. Через 18 ч реакционную

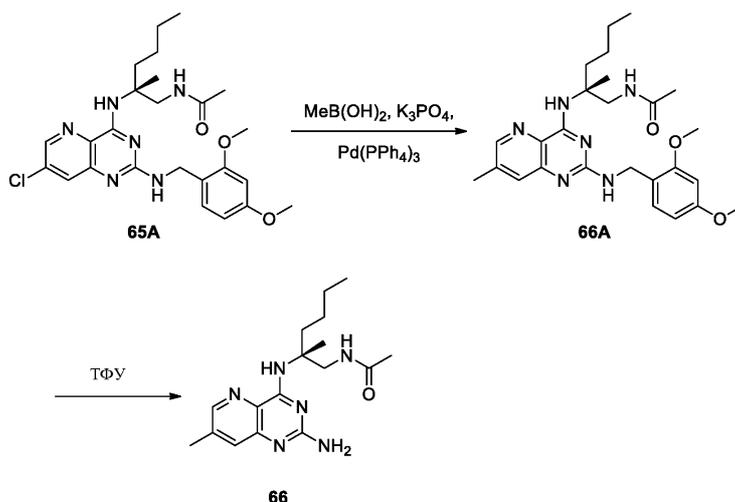
смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 65А ЖХМС (m/z): 509,30 [M+H]⁺; t_R=0,89 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (65). К 65А (21 мг, 0,04 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 30 мин смесь концентрировали в вакууме и остаток совместно выпаривали с MeOH (10 мл×3). Полученный остаток суспендировали в MeOH (10 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 65 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,59 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,1 Гц, 1H), 3,93 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,52 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (dd, J=7,5, 3,9 Гц, 5H), 0,94-0,89 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,91. ЖХМС (m/z): 351,29 [M+H]⁺; t_R=0,69 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 66



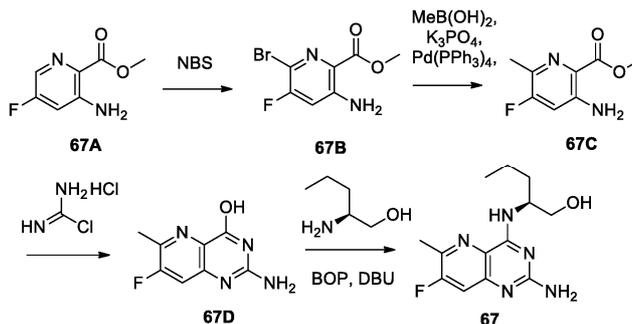
Синтез (R)-N-(2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (66А). К 65А (128 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (10 мл) добавляли метилбороновую кислоту (61 мг, 1,0 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (51 мг, 0,05 ммоль) и ортофосфат калия (163 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc-MeOH, с получением 66А. ЖХМС (m/z): 481,30 [M+H]⁺; t_R=0,89 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (66). К 66А (54 мг, 0,11 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 60 мин смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (10 мл×3). Полученный остаток суспендировали в MeOH (10 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 66 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,48 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,57 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,17 (ddd, J=13,4, 11,4, 4,7 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88 (ddd, J=16,1, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,39-1,29 (m, 4H), 0,97-0,86 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,86. ЖХМС (m/z): 331,34 [M+H]⁺; t_R=0,93 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 67



Синтез метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколинат (67B). К раствору метил-3-амино-5-

фторпиколината 67A (270 мг, 2 ммоль, 1,0 экв., поставляемый Astatech, Inc.) в ацетонитриле (2 мл, 0,1 М раствор) добавляли NBS (311 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в течение 2 мин при кт. Через 18 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 67B. ЖХМС (m/z): 250,1 [M+H]⁺; t_R=0,71 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез метил-3-амино-5-фтор-6-метилпиколината (67C). Метил-3-амино-6-бром-5-фторпиколинат 67B (50 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в микроволновом флаконе обрабатывали диоксаном (2 мл) и водой (2 мл), совместно с метилбороновой кислотой (36,05 мг, 0,06 ммоль, 3 экв.), ортофосфатом калия (85,23 мг, 0,4 ммоль, 2 экв.) и палладия(0) тетраакс(трифенилфосфином) (46,4 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.). Смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин и реакционную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 67C. ЖХМС (m/z): 184,88 [M+H]⁺; t_R=0,54 мин на ЖХ/МС Способ А.

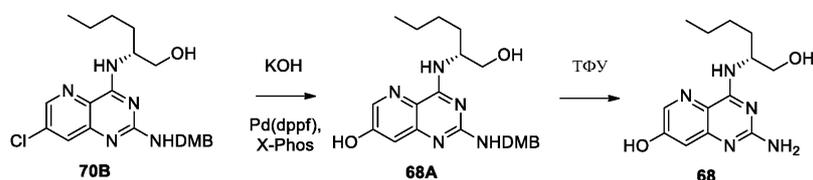
Синтез 2-амино-7-фтор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (67D). Колбу, содержащую метил-3-амино-5-фтор-6-метилпиколинат 67C (95 мг, 0,52 ммоль), обрабатывали гидрохлоридом хлорформамидина (118 мг, 1,03 ммоль, поставляемый Oakwood Scientific, Inc.). Смесь нагревали до 160°C в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до кт, разбавляли EtOAc (100 мл), фильтровали и затем собранные твердые вещества промывали водой (50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Твердое вещество оставляли сушиться на воздухе с получением 67D, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 195,03 [M+H]⁺; t_R=0,31 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-фтор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пентан-1-ола (67). В колбу, содержащую 2-амино-7-фтор-6-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол 67D (5 мг, 0,026 ммоль), добавляли ДМФА (2 мл) совместно 1 М раствором с 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена в ТГФ (0,01 мл, 0,08 ммоль), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфатом (22,78 мг, 0,05 ммоль) и (S)-(+)-2-амино-1-пентанолом, (10,63 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и затем подвергали ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, 67 в виде соли ТФУ.; t_R=0,57 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,52 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,73 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,61 (d, J=2,9 Гц, 3H), 1,71 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,49-1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 5H), 0,97 (t, J=7,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,42; ЖХМС (m/z): 280,1 [M+H]⁺.

Пример 68



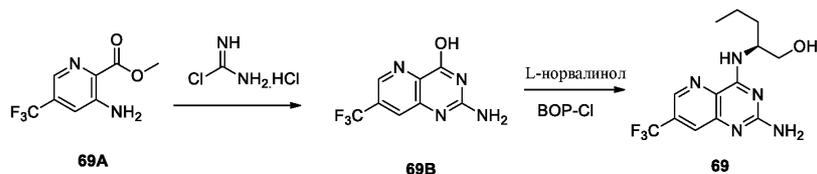
Синтез (R)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ола (68A). В микроволновый флакон, содержащий (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол 70B (22 мг, 0,049 ммоль, 1 экв.) добавляли 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,35 мг, 0,01 ммоль), трис(дибензильденацетон)диалладий(0) (0,9 мг, 0,005 ммоль, 20 мол.%) совместно с диоксаном (2,5 мл) и KOH_(водн) (1 мл, 0,08M). Смесь нагревали до 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 68A использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 428,2 [M+H]⁺; t_R=0,78 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ола (68). Раствор (R)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ола 68A (21 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывали ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракции продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 68 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 278,3 [M+H]⁺; t_R=0,55 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,61-8,34 (m, 1H), 8,19-7,98 (m, 1H), 4,39 (ddd, J=18,0, 9,2, 5,3 Гц, 2H), 3,77 (dt, J=8,3, 6,5 Гц, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,34-1,09 (m, 10H), 0,79 (tt, J=6,9, 1,3 Гц, 6H), 0,59 (d, J=5,6 Гц, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -77,55.

Пример 69



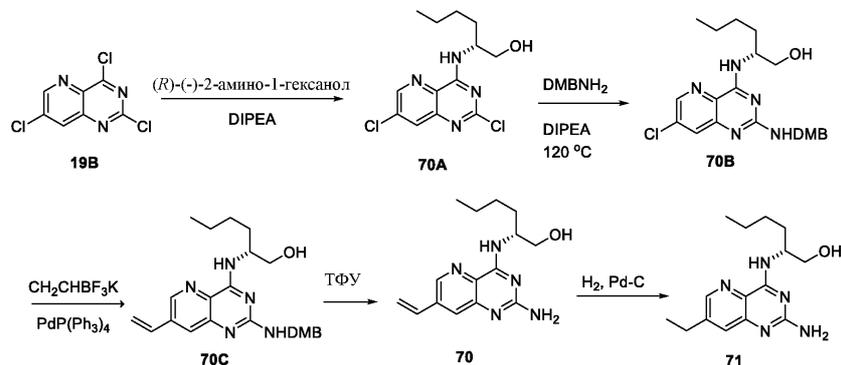
Синтез 2-амино-7-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (69B). Метил-3-амино-5-(трифторметил)пиколинат 69A (300 мг, 0,001 моль, 1 экв., поставляемый J&W Pharmlab, LLC) обрабатывали гидрохлоридом хлороформамина (390 мг, 0,003 ммоль, 2,5 экв.) и диметилсульфоном (1,28 г, 0,014 моль, 10 экв.). Смесь нагревали до 200°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, фильтровали и промывали водой (50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Остаток оставляли сушиться на воздухе с получением 69B, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 231 [M+H]⁺; t_R=0,48 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (S)-2-((2-амино-7-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (69). 2-амино-7-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол, 69B (100 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) обрабатывали 1 М раствором 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен в ТГФ (0,19 мл, 1,3 ммоль, 3 экв.). Добавляли (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (249,83 мг, 0,56 ммоль, 1,3 экв.), с последующим добавлением (S)-(+)-2-амино-1-пентанола (112,06 мг, 1,09 ммоль, 2,5 экв.) и ДМФА (5 мл). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, указанного в заголовке соединения 69 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 316,16 [M+H]⁺; t_R=0,59 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,94-8,53 (m, 1H), 8,01 (dd, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 4,45 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 1,59 (td, J=8,2, 6,6 Гц, 3H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,3 Гц, 4H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, MeOH-d₄) δ -64,83, -77,69.

Пример 70 и пример 71



Синтез (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (70A). Раствор 2,4,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидин 19B (250 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,22 мл, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) и (R)-(-)-2-амино-1-гексанолом (312,38 мг, 3,02 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч и образованный продукт, 70A, непосредственно переносили далее на следующую реакцию без выделения.

Синтез (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (70B). Раствор (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола 70A (315 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), полученный как описано, обрабатывали диоксаном (4 мл) с последующей обработкой N,N-диизопропилэтиламином (0,38 мл, 2 ммоль, 2 экв.) и 2,4-диметоксибензиламином (0,47 мл, 3,1 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 70B. ЖХМС (m/z): 446,9 [M+H]⁺; t_R=0,78 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (70C). Микроволновый флакон, содержащий (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол 70B (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), обрабатывали винилтрифторборатом калия (26,59 мг, 0,28 ммоль, 2,5 экв.), ортофосфатом калия (71,4 мг, 0,34 ммоль, 3 экв.), палладия(0) тетракис(трифенилфосфин) (25,91 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), диоксаном (2,0 мл) и водой (2 мл). Смесь нагревали до 150°C в течение 60 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества 70С, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 438,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,82$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (70). Раствор (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола, 70С (49 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) обрабатывали ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 70 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 288,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,61$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 6,80 (dd, $J=17,7, 11,1$ Гц, 1H), 6,05 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 5,54 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 1,77-1,47 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 5H), 0,93-0,71 (m, 4H).

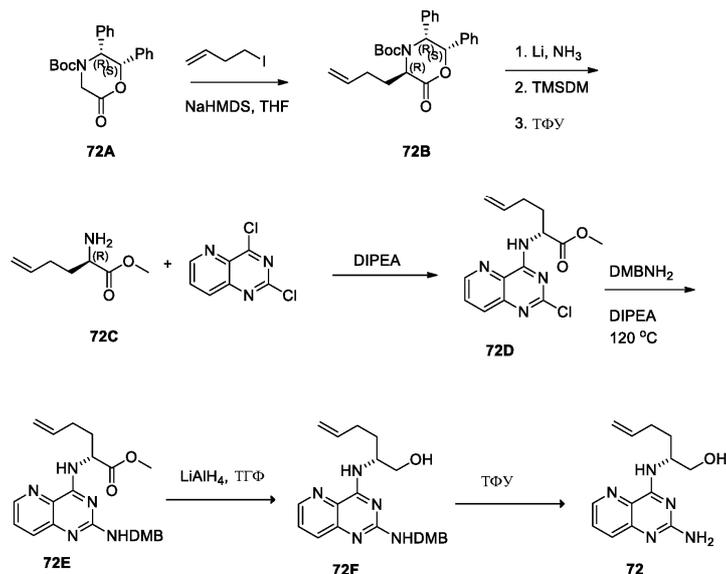
^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,60.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (71). (R)-2-((2-амино-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол, 70 (25 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) обрабатывали Pd/C (Degussa 10 мас.%, 50 мг) и EtOH (5 мл) и смесь перемешивали в атмосфере водорода. Через несколько часов твердое вещество отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-50% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Gemini C18) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 71 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 290,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,70$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,60 - 8,42 (m, 1H), 7,63 (td, $J=1,6, 0,9$ Гц, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 2H), 2,85 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,84-1,64 (m, 3H), 1,46-1,15 (m, 9H), 0,97-0,81 (m, 4H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOH- d_4) δ -77,47.

Пример 72



Синтез (3R,5R,6S)-трет-бутил-3-(бут-3-ен-1-ил)-2-оксо-5,6-дифенилморфолин-4-карбоксилата (72B). Начиная с перемешанного раствора (2S,3R)-трет-бутил-6-оксо-2,3-дифенилморфолин-4-карбоксилата 72А (1500 мг, 4 ммоль, 1 экв., поставляемого Sigma-Aldrich) и 4-йодбутена (3862,41 мг, 0,02 моль, 5 экв., поставляемого Sigma-Aldrich) в безводном ТГФ (24 мл) и НМРА (2,5 мл), охлажденном до -78°C , 1 М бис(триметилсилил)амид натрия в ТГФ (6,37 мл, 6,37 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям в атмосфере аргона. Через 10 мин реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили EtOAc (50 мл) и выливали в смесь EtOAc (50 мл) и водного раствора 1 М NH_4Cl (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 72B. ЖХМС (m/z): 307,98 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; $t_{\text{R}}=1,28$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-аминогекс-5-еноата (72С). 2-горлую колбу, содержащую литий (91,98 мг, 13,25 ммоль, 15 экв.), охлаждали до -40°C перед добавлением жидкого аммиака (15 мл) в колбу посредством конденсации с использованием устройств типа "холодный палец". Затем добавляли промежуточное соединение 72В (360 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь поддерживали при -40°C в течение 1 ч, и затем медленно гасили раствором NH_4Cl (5 мл), после чего ее оставляли нагреваться до кт. Реакционную смесь затем разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и водой (50 мл) и слой диэтилового

эфира отделяли. К водному слою затем добавляли 1N HCl до pH 5 с последующей экстракцией EtOAc (50 мл). Каждый из органических слоев промывали насыщенным NH₄Cl (50 мл) отдельно и затем объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. ДХМ (10 мл) добавляли к остатку с последующим добавлением MeOH (1 мл), (триметилсилил)диазометана (2,0 M раствор в гексанах) (0,29 мл, 2,20 ммоль, 12 экв.). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 72C, которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (72D). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (110 мг, 0,55 ммоль, 1,1 эквив) в диоксане (4 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламино (0,14 мл, 0,9 ммоль, 2 экв.) и затем неочищенным (R)-метил-2-аминопент-4-еноатом 72C (112 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч с получением 72D, которое использовали непосредственно в растворе. ЖХМС (m/z): 307,80 [M+H]⁺; t_R=1,09 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-еноата (72E). Неочищенный раствор, содержащий (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол 72D (128 мг, 0,42 ммоль, 1 экв.), обрабатывали дополнительным количеством N,N-диизопропилэтиламина (0,15 мл, 0,84 ммоль, 2 экв.) и затем 2,4-диметоксибензиламина (0,47 мл, 0,85 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 72E. ЖХМС (m/z): 438,52 [M+H]⁺; t_R=0,91 мин на ЖХ/МС Способ А.

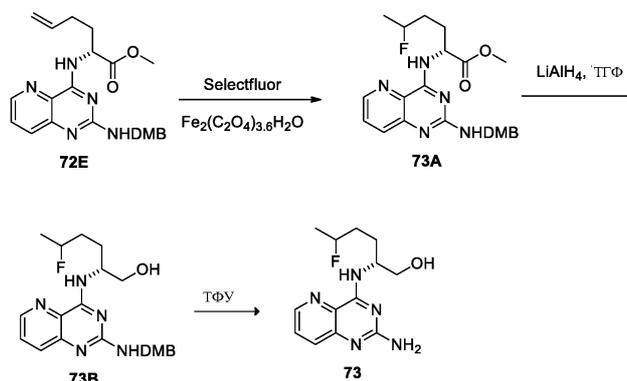
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-ен-1-ола (72F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-еноат 72E (43 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 1 M алюмогидрида лития в диэтиловом эфире (0,29 мл, 0,29 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток 72F (40 мг) затем использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 410,52 [M+H]⁺; t_R=0,85 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-ен-1-ола (72). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-ен-1-ол 72F (40 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 72 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 260,14 [M+H]⁺; t_R=0,58 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,66 (ddd, J=10,3, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,94-7,65 (m, 2H), 5,86 (ddt, J=16,9, 10,3, 6,7 Гц, 1H), 5,15-4,90 (m, 2H), 4,63-4,43 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,31, -77,69.

Пример 73



Синтез (2R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-фторгексаноата (73A). Гексагидрат оксалата железа(III) (172 мг, 0,36 ммоль, 2 экв.) перемешивали в воде (10 мл) до полного растворения (обычно 1-2 ч). Прозрачный раствор желтого цвета охлаждали до 0°C и дегазировали в течение 10 мин. Selectfluor (126 мг, 0,36 ммоль, 2 экв.) и MeCN (5 мл) добавляли к реакционной смеси. Раствор (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гекс-5-еноата 72E (78 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим добавлением боргидрида натрия (23,6 мг, 0,62 ммоль, 3,5 экв.) при 0°C. Через 2 мин реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством NaBH₄ (24 мг, 0,62 ммоль, 3,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем гасили путем добавления 28-30% водного NH₄OH

(4 мл). Смесь экстрагировали 10% MeOH в CH₂Cl₂ и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 73А. ЖХМС (m/z): 458,63 [M+H]⁺; t_R=0,91 мин на ЖХ/МС Способ А.

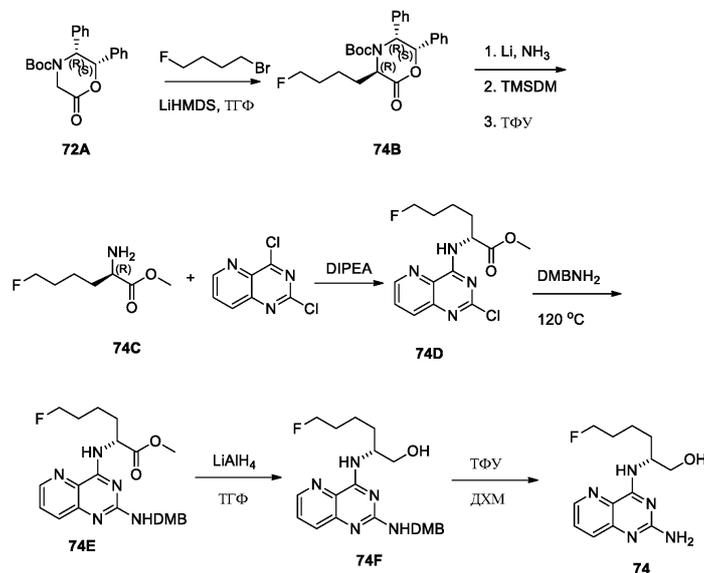
Синтез (2R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-фторгексан-1-ола (73В). (2R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-фторгексаноат 73А (43 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,29 мл, 0,29 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические вещества объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 73В использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 430,19 [M+H]⁺; t_R=0,82 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-фторгексан-1-ола (73). (2R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-фторгексан-1-ол 73В (40 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 73 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 280,12 [M+H]⁺; t_R=0,59 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,3, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,47 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,35 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, J=47,6, 25,5, 22,1 Гц).

Пример 74



Синтез (3R,5R,6S)-трет-бутил-3-(4-фторбутил)-2-оксо-5,6-дифенилморфолин-4-карбоксилата (74В). Перемешанный раствор (2S,3R)-трет-бутил-6-оксо-2,3-дифенилморфолин-4-карбоксилата 72А (1000 мг, 2,8 ммоль, 1 экв.) и 1-бром-4-фторбутана (2,57 г, 13,5 ммоль, 4,5 экв., поставляемый Sigma-Aldrich) в безводном ТГФ (10 мл) и НМРА (1 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали по каплям 1М бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (4,2 мл, 4,2 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере аргона. Через 10 мин реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили EtOAc и выливали в смесь EtOAc (50 мл) и водного раствора NH₄Cl (50 мл, 1 М). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 74В ЖХМС (m/z): 328,9 [M+H-Boc]⁺; t_R=1,38 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-амино-6-фторгексаноата (74С). 2-горлую колбу, содержащую литий (170 мг, 24,5 ммоль, 15 экв.), охлаждали при -40°C перед добавлением жидкого аммиака (15 мл) с помощью холодного пальца. К смеси темно-синего цвета добавляли (3R,5R,6S)-трет-бутил-3-(4-фторбутил)-2-оксо-5,6-дифенилморфолин-4-карбоксилат 74В (700 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь поддерживали при указанной температуре в течение 1 ч и затем оставляли нагреваться до кт. Реакционную смесь медленно гасили раствором NH₄Cl и разбавляли диэтиловым эфиром и органический слой отделяли. Водный слой доводили до pH 5 с помощью 1N HCl и затем экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали насыщенным NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Органические остатки объединяли и обрабатывали ДХМ (10 мл) и MeOH (1 мл) совместно с (триметилсилил)дiazометаном (2,0 М раствор в гексанах, 0,50 мл, 3,2 ммоль, 4 экв.). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество обрабатывали ДХМ (5 мл) и ТФУ

(5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 74С, которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексаноата (74D). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (163 мг, 0,82 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в диоксане (6 мл), N,N-диизопропилэтиламин (0,53 мл, 2,9 ммоль, 4 экв.) и (R)-метил-2-амино-6-фторгексаноате 74С (205 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем смесь 74D использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 326,80 [M+H]⁺; t_R=1,04 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексаноата (74E). Раствор (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексаноата 74D (243 мг, 0,74 ммоль, 1 экв.), полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,22 мл, 1,49 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 74E. ЖХМС (m/z): 445,61 [M+H]⁺; t_R=0,87 мин на ЖХ/МС Способ А.

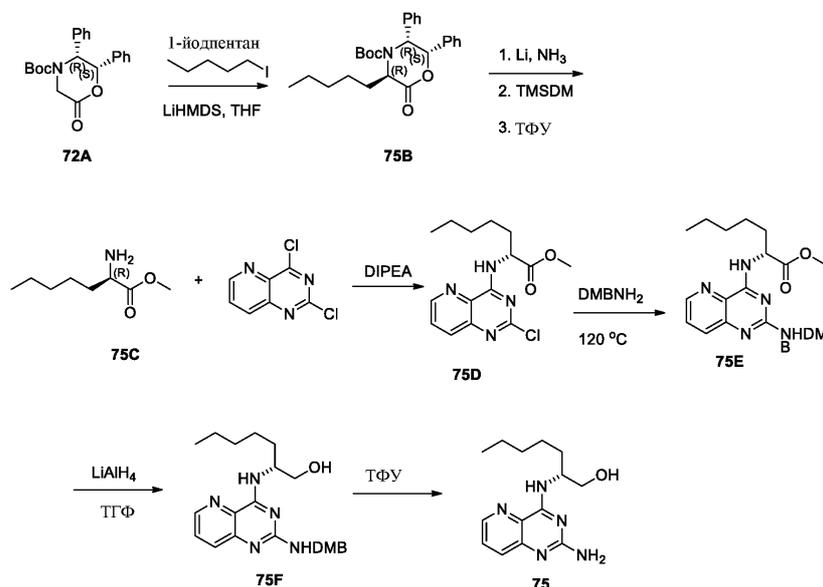
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексан-1-ола (74F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексаноат 74E (236 мг, 0,52 ммоль, 1 эквив) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (1,5 мл, 1,54 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 74F использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 430,52 [M+H]⁺; t_R=0,79 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексан-1-ола (74). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6-фторгексан-1-ол 74F (80 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 74 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 280,15 [M+H]⁺; t_R=0,56 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,3, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,47 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,35 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,66, -220,85 (ddd, J=47,6, 25,5, 22,1 Гц).

Пример 75



Синтез (3R,5R,6S)-трет-бутил-2-оксо-3-пентил-5,6-дифенилморфолин-4-карбоксилата (75B). Перемешанный раствор (2S,3R)-трет-бутил-6-оксо-2,3-дифенилморфолин-4-карбоксилата 72А (1000 мг, 2,8 ммоль, 1 экв., поставляемый Sigma-Aldrich) и 1-йодпентана (1,8 мл, 14,2 ммоль, 5 экв., поставляемый Sigma-Aldrich) в безводном ТГФ (15 мл) и НМРА (1,5 мл), охлажденный до -78°C, обрабатывали по каплям 1 М бис(триметилсилил) амида лития в ТГФ (4,2 мл, 1,5 экв.) в атмосфере аргона. Через 10 мин реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили EtOAc и выливали в смесь EtOAc (50 мл) и водного раствора NH₄Cl (50 мл, 1 М). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 75B. ЖХМС (m/z): 310,08 [M+H]⁺; t_R=0,133 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-аминогептаноата (75C). 2-горлую колбу, содержащую литий (110 мг, 15,9 ммоль, 15 экв.) охлаждали при -40°C перед добавлением жидкого аммиака (15 мл) с помощью холодного пальца. К смеси темно-синего цвета добавляли (3R,5R,6S)-трет-бутил-2-оксо-3-пентил-5,6-дифенилморфолин-4-карбоксилат 75B (450 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь поддерживали при указанной температуре в течение 1 ч и затем оставляли нагреваться до кт. Реакционную смесь медленно гасили раствором NH_4Cl (5 мл) и разбавляли эфиром (50 мл) и отделяли. К водному слою добавляли 1N HCl до pH 5, который затем экстрагировали EtOAc (50 мл). Каждый из органических слоев затем промывали раздельно насыщенным NH_4Cl , затем объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (10 мл) и MeOH (1 мл) совместно с (триметилсилил)диазометан, 2,0 M раствор в гексанах (1,1 мл, 2,1 ммоль, 4 экв.). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 75C, которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептаноата (75D). Раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (89 мг, 0,44 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламино (0,26 мл, 1,76 ммоль, 4 экв.) и (R)-метил-2-аминогептаноатом 75C (71 мг, 0,44 ммоль, 1 экв., ТФУ соль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем смесь, содержащую 75D, использовали без очистки. ЖХМС (m/z): 323,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,32$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептаноата (75E). К раствору, содержащему (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептаноат 75D (120 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.), полученный как описано, добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,17 мл, 1,1 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили, и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения 75E. ЖХМС (m/z): 454,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,02$ мин на ЖХ/МС Способ А.

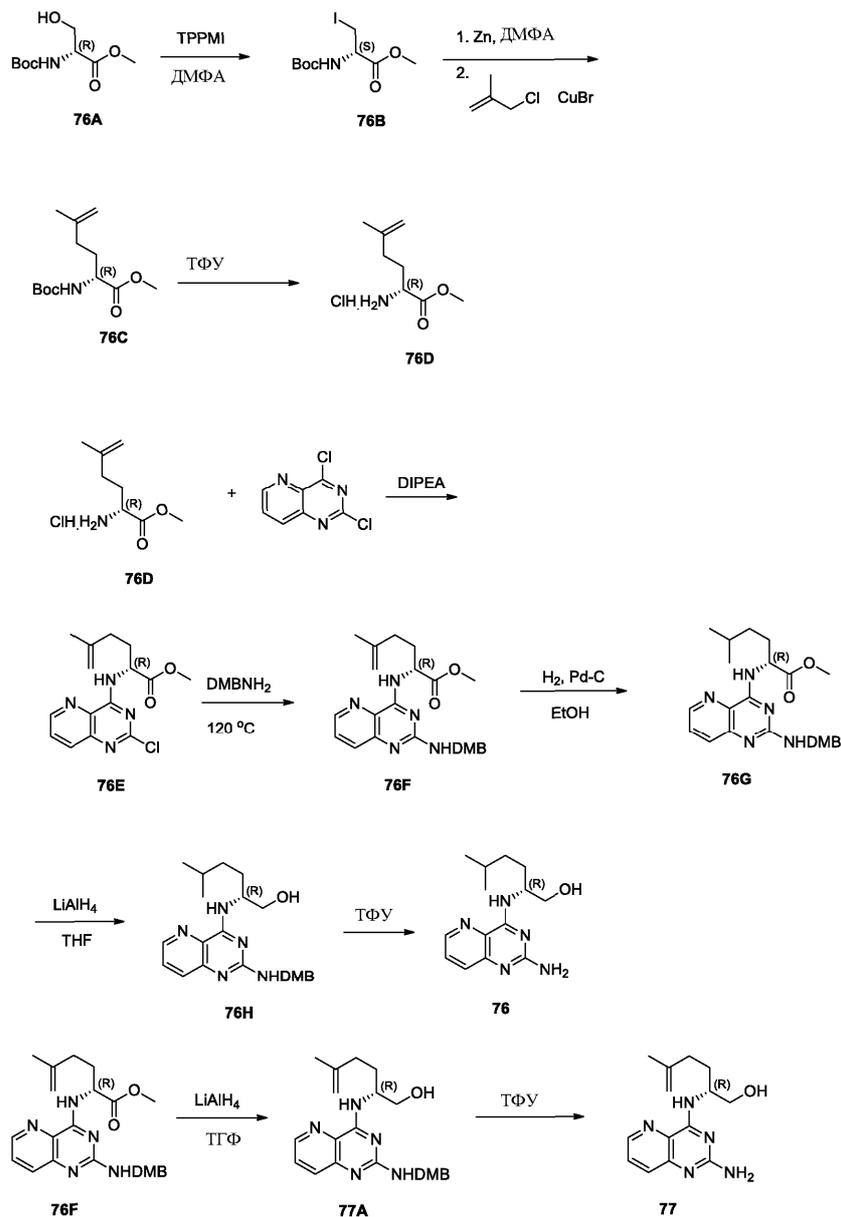
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-1-ола (75F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептаноат 75E (169 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл) и обрабатывали 1 M алюмогидрида лития в эфире (1,1 мл, 1,1 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт. Через 2 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические вещества отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт 75F использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 426,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,95$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-1-ола (75). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-1-ол 75F (20 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 75 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 276,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,71$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,65 (dd, J=4,3, 1,6 Гц, 1H), 7,92-7,66 (m, 2H), 4,66-4,43 (m, 1H), 3,73 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,51-1,20 (m, 9H), 0,89 (t, J=7,0 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,55.

Пример 76 и пример 77



Синтез (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-йодпропаноата (76B). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропаноат 76A (6 г, 27,37 ммоль, поставляемый Sigma-Aldrich) обрабатывали ДМФА (100 мл) и охлаждали до 0°C перед медленным добавлением йодида метилтрифеноксифосфония (16,1 г, 35,58 ммоль, 1,3 экв., поставляемый Sigma-Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и твердый NaHCO₃ (14 г) и воду (100 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. и затем смесь экстрагировали гексанами в диэтиловом эфире, (1:1) (2×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали 0,5 М раствором NaOH (3×75 мл) и насыщенным NH₄Cl (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 76B. ЖХМС (m/z): 331,13 [M+H]⁺; t_R=1,16 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилгекс-5-еноата (76C). Цинковую пыль (2,4 г, 36,4 ммоль, 4 экв.) добавляли к йоду (93 мг, 0,37 ммоль, 0,04 экв.) в трехгорлой круглодонной колбе и нагревали под вакуумом в течение 10 мин. Колбу продували азотом и вакуумировали три раза. (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-йодпропаноат 76B (3000 мг, 9,11 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (5 мл) и добавляли к суспензии цинка при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Комплекс бромида меди(I) - диметилсульфида (187,39 мг, 0,91 ммоль, 0,1 экв., поставляемый Sigma-Aldrich) помещали в отдельную трехгорлую колбу и осторожно сушили под вакуумом до наблюдения изменения цвета от белого до зеленого. Добавляли сухой ДМФА (4 мл) и 3-хлор-2-метилпропен (1,34 мл, 13,67 ммоль, поставляемый Sigma-Aldrich) и реакционную смесь охлаждали до -15°C. После завершения введения цинка на первом этапе перемешивание прекращали и цинк оставляли оседать. Сульфидатант удаляли с помощью шприца и добавляли по каплям к электрофильной и Cu-каталитической

смеси при -15°C . Холодную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 дней. Добавляли EtOAc (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь промывали 1 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл), водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 76C. ЖХМС (m/z): 157,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,16$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-амино-5-метилгекс-5-еноата (76D). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)гептаноат 76C (655 мг, 3 ммоль) обрабатывали ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением 76D, которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноата (76E). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (466 мг, 2 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (10 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1,66 мл, 9 ммоль, 4 экв.) и затем (R)-метил-2-амино-5-метилгекс-5-еноата 76D (593 мг, 2 ммоль, 1 экв., ТФУ соль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем продукт 76E использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 321,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,19$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноата (76F). Раствор (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноата 76E (748 мг, 2 ммоль, 1 экв.), полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,69 мл, 5 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламином (1,66 мл, 9 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения 76F (ЖХМС (m/z): 452,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,97$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгексаноата (76G). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноат 76F (35 мг, 0,08 ммоль) обрабатывали Pd/C (50 мг) и EtOH (5 мл) и затем перемешивали в атмосфере водорода. Через 4 ч твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток 76G использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 454,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,06$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгексан-1-ола (76H). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгексаноат 76G (32 мг, 0,37 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,2 мл, 0,2 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 76H использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 426,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,96$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгексан-1-ола. (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгексан-1-ол (76). Соединение 76H (25 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 76. ЖХМС (m/z): 276,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,70$ мин на ЖХ/МС Способ А.

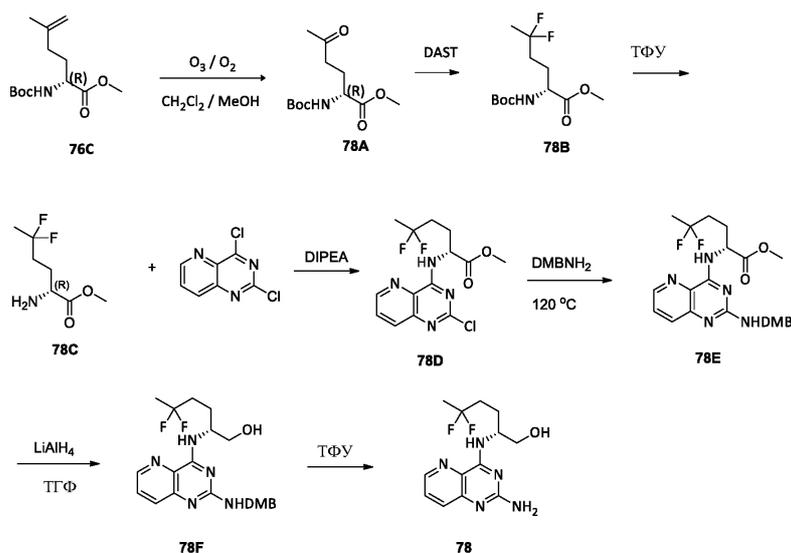
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-ен-1-ола (77A). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноат 76F (40 мг, 90 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,27 мл, 0,27 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили и концентрировали в вакууме с получением остатка 77A, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 424,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,88$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-ен-1-ола (77). 77A (40 мг, 0,095 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, указанного в заголовке соединения 77 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 274,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,65$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,59-8,42 (m, 1H), 7,75-7,52 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 2H), 2,30 (dq, J=15,0, 7,1 Гц, 1H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,68-1,41 (m, 4H), 1,26-1,05 (m, 6H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,52.

Пример 78



Синтез (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксогоксаноата (78А). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилгекс-5-еноат 76С (775 мг, 3,01 ммоль) обрабатывали ДХМ (20 мл) и MeOH (5 мл) перед охлаждением до -78°C . Озон барботировали через реакционную смесь. Через 10 мин, смесь гасили диметилсульфидом (0,90 мл, 12 ммоль, 4 экв.) и оставляли нагреваться до кт. Добавляли EtOAc (100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь промывали 1 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл), водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Органический раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 78А ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,63-2,42 (m, 3H), 2,14 (s, 4H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 13H).

Синтез (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,5-дифторгексаноата (78В). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксогоксаноат 78А (235 мг, 0,91 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем обрабатывали DAST 95% (0,36 мл, 2,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли EtOAc (50 мл) и раствор NaHCO_3 (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь промывали 1 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл), водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 78В.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,76 (s, 5H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 5H), 1,69-1,52 (m, 7H), 1,44 (s, 16H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,92-0,80 (m, 1H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -92,14 (dq, $J=50,1, 17,0$ Гц).

Синтез (R)-метил-2-амино-5,5-дифторгексаноата (78С). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,5-дифторгексаноат 78В (36 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт 78С использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексаноата (78D). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (33 мг, 0,16 ммоль, 1,25 экв.) обрабатывали ТГФ (10 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,18 мл, 1,0 ммоль, 8 экв.) и (R)-метил-2-амино-5,5-дифторгексаноата 78С (36 мг, 0,13 ммоль, 1 экв., ТФУ соль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч с получением 78D и затем указанную смесь использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 345,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,08$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексаноата (78Е). (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексаноат 78D (45 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,077 мл, 0,52 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и H_2O (100 мл). Органические вещества отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения 78Е. ЖХМС (m/z): 476,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,99$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексан-1-ола (78F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексаноат 78Е (26 мг, 0,055 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,2 мл, 0,2 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч

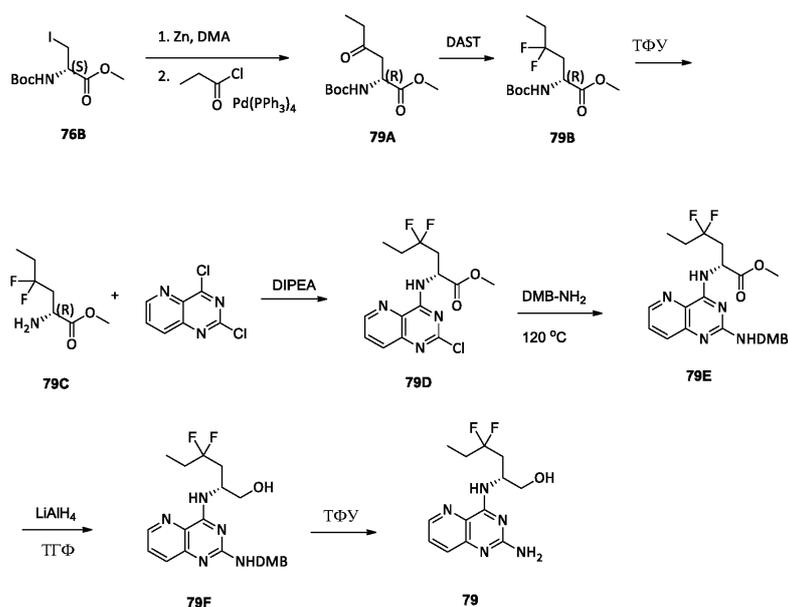
и затем реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 78E использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 448,12 [M+H]⁺; t_R=0,91 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексан-1-ола (78). (R)-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексан-1-ол 78F (24 мг, 0,055 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 78. ЖХМС (m/z): 298,10 [M+H]⁺; t_R=0,60 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,66 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 5H), 7,86-7,73 (m, 10H), 4,55 (dd, J=9,0, 4,7 Гц, 5H), 4,30 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,1 Гц, 12H), 3,34 (s, 3H), 2,05-1,85 (m, 23H), 1,58 (t, J=18,5 Гц, 17H), 1,41-1,26 (m, 17H), 1,14 (s, 1H), 0,96-0,88 (m, 4H), 0,87 (s, 2H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,67, -92,96 (p, J=17,4 Гц).

Пример 79



Синтез (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксогексаноат (79A). Цинковую пыль (1,58 г, 24,3 ммоль, 4 экв.) добавляли к йоду (61 мг, 0,24 ммоль, 0,04 экв.) в трехгорлой круглодонной колбе и нагревали под вакуумом в течение 10 мин. Колбу продували азотом и вакуумировали три раза. После охлаждения добавляли бензол (10 мл) и DMA (1 мл). Затем последовательно добавляли 1,2-бромэтан (0,05 мл, 0,61 ммоль) и хлортриметилсилан (33,01 мг, 0,3 ммоль) и указанный процесс повторяли три раза в течение 1 часа. (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-йодпропаноат 76B (2400 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) растворяли в бензоле (10 мл) и DMA (1 мл) и добавляли к суспензии цинка. Через примерно 1 ч добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), (106,62 мг, 0,025 экв.) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (175,68 мг, 0,025 экв.) с последующим добавлением пропионилхлорида (0,8 мл, 0,01 моль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (100 мл) и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (2×100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 79A.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,46 (dt, J=8,7, 4,4 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, J=18,0, 4,5 Гц, 1H), 2,89 (dd, J=17,9, 4,4 Гц, 1H), 2,40 (qd, J=7,3, 1,7 Гц, 2H), 1,40 (s, 10H), 1,01 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Синтез (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-дифторгексаноата (79B). (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксогексаноат 79A (475 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.) обрабатывали DAST (0,97 мл, 7,3 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли EtOAc (50 мл) и раствор NaHCO₃ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь промывали 1 M Na₂S₂O₃ (100 мл), водой (2×100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 79B.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,51 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,75 (d, J=0,5 Гц, 5H), 3,35-3,17 (m, 2H), 3,11 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,52-2,27 (m, 3H), 1,89 (ddt, J=24,1, 16,8, 7,5 Гц, 3H), 1,44 (d, J=0,6 Гц, 15H), 1,23-1,13 (m, 4H), 1,00 (dt, J=10,7, 7,5 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -93,56 - -109,28 (m).

Синтез (R)-метил-2-амино-5,5-дифторгексаноата. (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-дифторгексаноат (79С). Соединение 79В (98 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт 79С в виде соли ТФУ использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексаноата (79D). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (80 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (10 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,28 мл, 1,5 ммоль, 4 экв.) и затем (R)-метил-2-амино-5,5-дифторгексаноата 79С (110 мг, 0,39 ммоль, 1 экв., ТФУ соль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч с получением 79D и затем указанный раствор использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 345,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,09$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексаноата (79Е). раствор (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5,5-дифторгексаноата 79D, полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,077 мл, 0,52 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 79Е. ЖХМС (m/z): 476,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,96$ мин на ЖХ/МС Способ А.

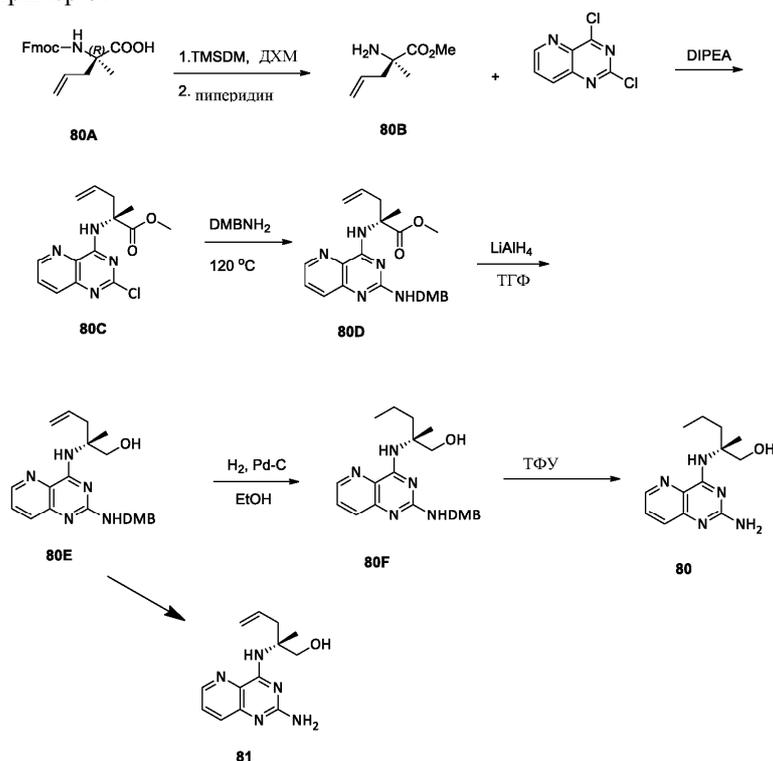
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексан-1-ола (79F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексаноат 79Е (35 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,29 мл, 0,29 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество 79F использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 448,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,86$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексан-1-ола (79). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-4,4-дифторгексан-1-ол 79F (24 мг, 0,055 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 79 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 298,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,63$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,77-7,54 (m, 2H), 3,60 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,37-2,11 (m, 2H), 1,93-1,69 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,5 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,80, -98,15, -105,45 (m).

Пример 80 и пример 81



Синтез (R)-метил-2-амино-2-метилпент-4-еноата (80B). (R)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)-

карбонил)амино)-2-метилпент-4-еновую кислоту 80А (1 г, 2,8 ммоль, 1 экв., получали от Okeanos Inc.) обрабатывали ДХМ (10 мл) и MeOH (1 мл), совместно с (триметилсилил)дiazометаном (2,0М раствор в гексанах, 2,3 мл, 5,6 ммоль, 2,5 экв.). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток обрабатывали ТГФ (10 мл) с последующим добавлением пиперидина (0,56 мл, 0,006 моль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 80В, которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-еноата (80С). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (540 мг, 2,71 ммоль, 1 экв.) обрабатывали диоксаном (15 мл) с последующей обработкой N,N-диизопропилэтиламино (1,9 мл, 10,8 ммоль, 4 экв.) и затем (R)-метил-2-амино-2-метилпент-4-еноатом 80В (486 мг, 2,71 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин, затем добавляли дополнительное количество 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (250 мг, 1,25 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи с получением 80С, которое затем использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 307,12 [M+H]⁺; t_R=1,14 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-еноата (80D). раствор (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-еноата 80С, полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,80 мл, 5,0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 80D. ЖХМС (m/z): 438,20 [M+H]⁺; t_R=1,04 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-ен-1-ола (80E). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-еноат 80D (634 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (20 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (3,6 мл, 3,62 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 80E. ЖХМС (m/z): 410,17 [M+H]⁺; t_R=0,97 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпентан-1-ола (80F). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноат 80E (35 мг, 0,09 ммоль) обрабатывали Pd/C (60 мг) и EtOH (5 мл) и затем перемешивали в атмосфере водорода. Через 24 ч твердое вещество отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток 80F использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 454,24 [M+H]⁺; t_R=1,06 мин на ЖХ/МС Способ А.

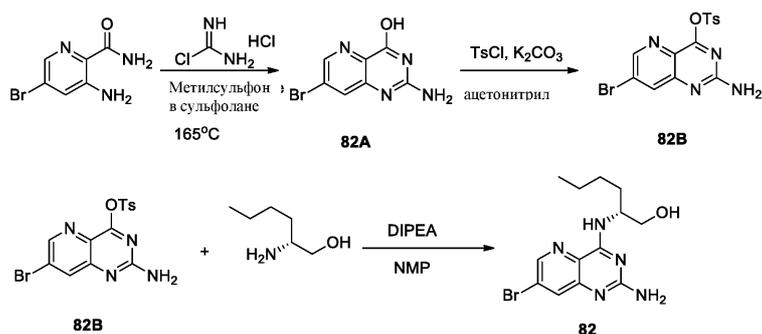
Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпентан-1-ола (80). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпентан-1-ол 80F (35 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 80 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 262,13 [M+H]⁺; t_R=0,64 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпент-4-ен-1-ола (81). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-метилгекс-5-еноат 80E (40 мг, 0,10 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 81 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 260,10 [M+H]⁺; t_R=0,63 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 5,87 (ddt, J=17,5, 10,1, 7,4 Гц, 1H), 5,33-4,94 (m, 2H), 3,94 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,78 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,97-2,76 (m, 1H), 2,70 (ddt, J=13,9, 7,3, 1,2 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,56.

Пример 82



Синтез 2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (82A). Смесь 3-амино-5-бромпиридин-2-карбоксиамида (3,0 г, 13,9 ммоль, 1 экв., поставляемого Combi-Blocks Inc.), гидрохлорида хлорформамида (3192,9 мг, 27,8 ммоль, 2 экв.), метилсульфона (13,1 г, 139 ммоль, 10 экв.) в сульфолане (1 мл) в герметичной пробирке нагревали при 165°C. Через 24 ч смесь разбавляли водой и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь доводили до pH 12 с использованием NH₄OH и перемешивали в течение 20 мин. Осадки затем фильтровали, промывали водой, гексанами и эфиром, и сушили в вакуумной печи при 100°C в течение ночи с получением 82A, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 242,92 [M+H]⁺; t_R=0,55 мин на ЖХ/МС Способ А.

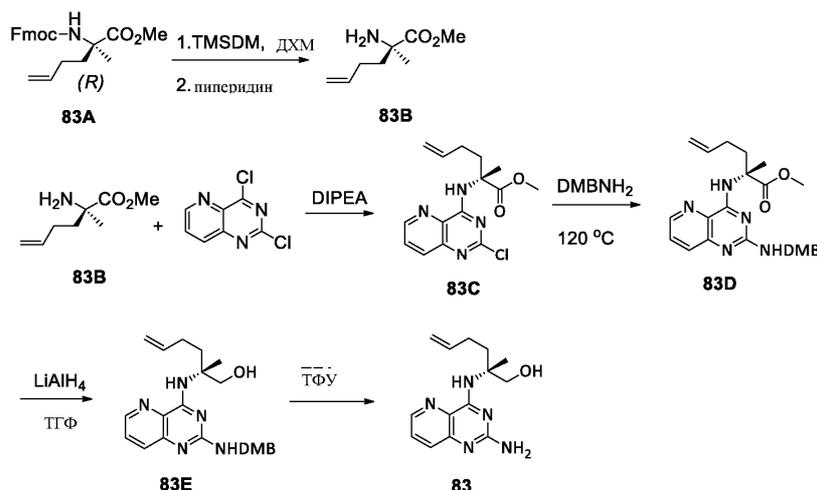
Синтез 2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил 4-метилбензолсульфоната (82B). 2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол 82A (1000 мг, 4,2 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ацетонитрилом (40 мл) с последующей обработкой карбонатом калия (1433,4 мг, 10,37 ммоль, 2,5 экв.) и п-толуолсульфонилхлоридом (1186,38 мг, 6,22 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться и затем разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 82B, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 396,98 [M+H]⁺; t_R=1,15 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (82). 4-метилбензолсульфонат 2-амино-7-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ила 82B (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ацетонитрилом (5 мл), N,N-диизопропилэтиламино (0,07 мл, 0,38 ммоль, 3 экв.) и (R)-(-)-2-амино-1-гексанола (44,48 мг, 0,38 ммоль, 3 экв.). Через 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 82 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 342,1 [M+H]⁺; t_R=0,90 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,69 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,52 (dq, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 3,86-3,54 (m, 2H), 1,95-1,63 (m, 2H), 1,57-1,29 (m, 5H), 1,11-0,76 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,42.

Пример 83



Синтез (R)-метил-2-амино-2-метилгекс-5-еноата (83B). (R)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино-2-метилгекс-5-еноат 83A (2 г, 5,5 ммоль, 1 экв., получали от Oceanos Inc.) обрабатывали ДХМ (20 мл) и MeOH (4 мл), совместно с (триметилсилил)дiazометаном (2,0 М раствор в гексанах, 4,4 мл, 11,0 ммоль, 2,5 экв.). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток обрабатывали ТГФ (33 мл) с последующей обработкой пиперидином (1,9 мл, 0,02 моль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 дней и затем концентрировали

при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% MeOH в ДХМ, с получением 83В. ЖХМС (m/z): 157,91 [M+H]⁺; t_R=0,59 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноата (83С). 2,4,-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (55 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) обрабатывали диоксаном (15 мл) с последующей обработкой N,N-диизопропилэтиламино (0,25 мл, 1,4 ммоль, 4 экв.) и затем (R)-метил-2-амино-2-метилгекс-5-еноатом 83В (47,6 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи с получением 83С, которое использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 321,14 [M+H]⁺; t_R=1,21 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноата (83D). раствор (R)-метил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноат 83С, полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,10 мл, 0,69 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 83D. ЖХМС (m/z): 452,21 [M+H]⁺; t_R=1,22 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ола (83Е). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноат 83D (25 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (20 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,14 мл, 0,14 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакцию смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме с получением 83Е, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 424,14 [M+H]⁺; t_R=1,12 мин на ЖХ/МС Способ А.

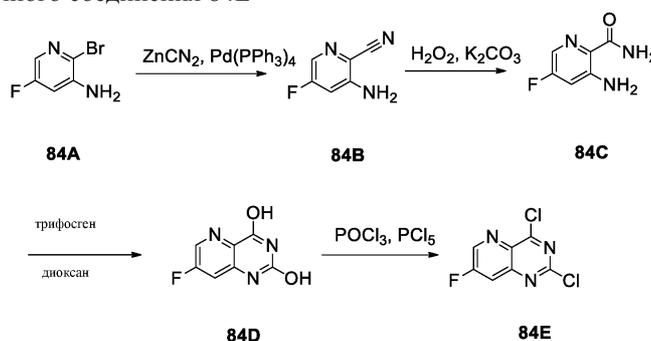
Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ола (83). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ол 83Е (23 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 83 (10 мг, 65%) в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 274,7 [M+H]⁺; t_R=0,73 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,33-8,09 (m, 2H), 6,23 (ddt, J=16,4, 11,0, 5,8 Гц, 1H), 5,42 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,40 (d, J=11,3 Гц, 1H), 4,26-4,03 (m, 2H), 2,57 (ddd, J=29,2, 14,7, 8,4 Гц, 3H), 2,42 (dq, J=10,9, 6,9 Гц, 1H), 1,96 (s, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,19 (d, J=144,5 Гц).

Пример 84

Синтез промежуточного соединения 84Е



Синтез 3-амино-5-фторпиколинитрила (84В). 3-амино-2-бром-5-фторпиримидин 84А (25 г, 131 ммоль, Astatech Chemical, Inc) обрабатывали ZnCN₂ (16,9 г, 1,1 экв., 144 ммоль), Pd(Ph₃)₄ (11,3 г, 0,075 экв., 9,8 ммоль) и ДМФА (200 мл) и затем нагревали до 115°C. Через 6 ч реакцию смесь оставляли охлаждаться и затем концентрировали при пониженном давлении до твердого вещества. Твердое вещество промывали EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (3×100 мл), насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 84В, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 138,87 [M+H]⁺; t_R=0,59 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 3-амино-5-фторпиколинамида (84С). Соединение 84В (2,6 г, 19,0 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДМСО (10 мл) и охлаждали до 0°C до добавления K₂CO₃ (524 мг, 0,2 экв., 3,8 ммоль). Затем медленно добавляли H₂O₂ (2,3 мл, 1,2 экв., 22,8 ммоль, 30% воду). Охлаждающую баню удаляли и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100). Объединенные органические слои промывали водой (3×500) и насыщенным раствором NH₄Cl (500 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество 84С использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 155,87 [M+H]⁺;

$t_R=0,62$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Следующая процедура была адаптирована из De Jonghe, WO 2006/1359931.

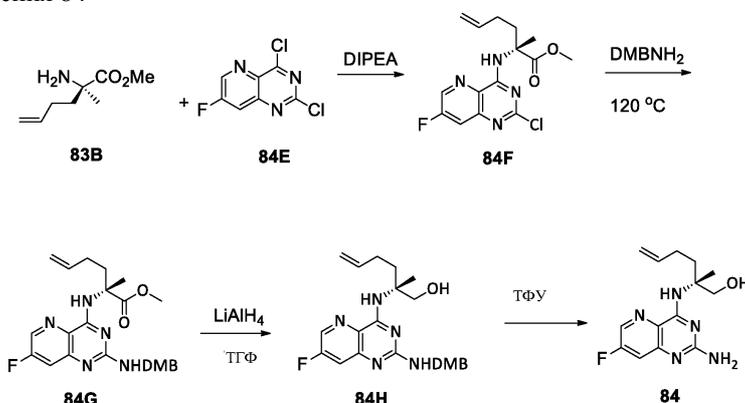
Синтез 7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диола (84D). Карбоксамид 84С (1 г, 1 экв., 6,4 ммоль) обрабатывали трифосгеном (1,9 г, 1,0 экв., 6,4 ммоль) и диоксаном (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный твердый остаток промывали ДХМ и диэтиловым эфиром и оставляли сушиться на воздухе с получением 84D. ЖХМС (m/z): 181,95 [M+H]⁺; $t_R=0,62$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 2,4-дихлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидина (84E). Дион 84D (13,7 г, 75,6 ммоль, 1 экв.) обрабатывали пентахлоридом фосфора (63,0 г, 302,6 ммоль, 4 экв.) и оксихлоридом фосфора(V) (141 мл, 20 экв.) и нагревали до 110°C под конденсатором с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и азеотропировали с толуолом. Полученное твердое вещество обрабатывали EtOAc (500 мл) и ледяной-водой (500 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл), водой (500 мл) и насыщенным NH₄Cl (500 мл). Органический раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 84E. ЖХМС (m/z): 213,9 [M+H+2(OMe)-2Cl]⁺; $t_R=0,82$ мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,9, 2,7 Гц, 1H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -111,79 (d, J=7,9 Гц).

Синтез соединения 84



Синтез (R)-метил-2-((2-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноата (84F). 2,4-дихлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин 84E (75 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) обрабатывали диоксаном (15 мл) с последующей обработкой N,N-диизопропилэтиламино (0,31 мл, 1,7 ммоль, 5 экв.) и затем (R)-метил-2-амино-2-метилгекс-5-еноатом 83B (59,5 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи с получением 84F в растворе, который затем использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 339,1 [M+H]⁺; $t_R=1,23$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноата (84G). раствор (R)-метил-2-((2-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноат 84F, полученный как описано, обрабатывали 2,4-диметоксибензиламином (0,10 мл, 0,69 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (50 мл).

Органические вещества отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 84G. ЖХМС (m/z): 470,25 [M+H]⁺; $t_R=1,12$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ола (84H). (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-еноат 83G (85 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (5 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,54 мл, 0,54 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 84H, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 442,16 [M+H]⁺; $t_R=1,07$ мин на ЖХ/МС Способ А.

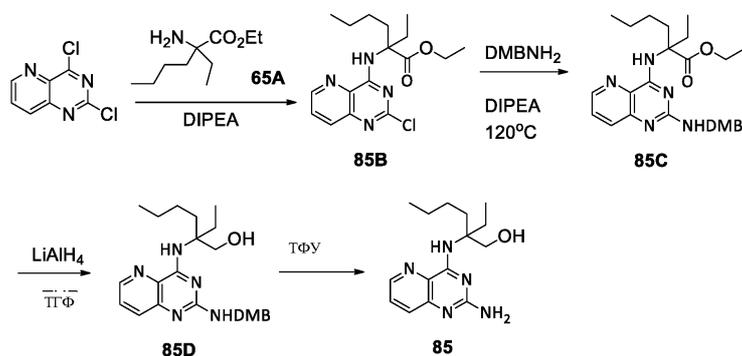
Синтез (R)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ола (84). (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгекс-5-ен-1-ол 84H (35 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 292,13 [M+H]⁺; $t_R=0,62$ мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,83

(ddt, $J=16,6, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,02 (dq, $J=17,1, 1,5$ Гц, 1H), 4,92 (ddt, $J=10,2, 2,1, 1,1$ Гц, 8H), 4,08-3,88 (m, 1H), 3,69 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,34-1,90 (m, 4H), 1,56 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,54, -118,17 (dd, $J=8,8, 4,3$ Гц).

Пример 85



Синтез этил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексаноата (85B). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (1068 мг, 5,34 ммоль, 1 экв.) обрабатывали диоксаном (10 мл), с последующей обработкой N,N -диизопропилэтиламино (5,7 мл, 32,0 ммоль, 6 экв.) и затем этиловым эфиром 2-амино-2-этил-гексановой кислоты 85А (1000 мг, 5,34 ммоль, 1 экв., поставляемой J&W Pharmed, LLC). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением 85B, которое затем использовали непосредственно. ЖХМС (m/z): 351,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,43$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез этил-2-((2-((2,4-диэтилбензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексаноата (85C). Этил-2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексаноат 85B, полученный как описано, обрабатывали диоксаном (10 мл), N,N -диизопропилэтиламино (1,7 мл, 9,5 ммоль, 3 экв.) и 2,4-диметоксибензиламином (0,94 мл, 6,3 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органические вещества отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 85C. ЖХМС (m/z): 482,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,02$ мин на ЖХ/МС Способ А.

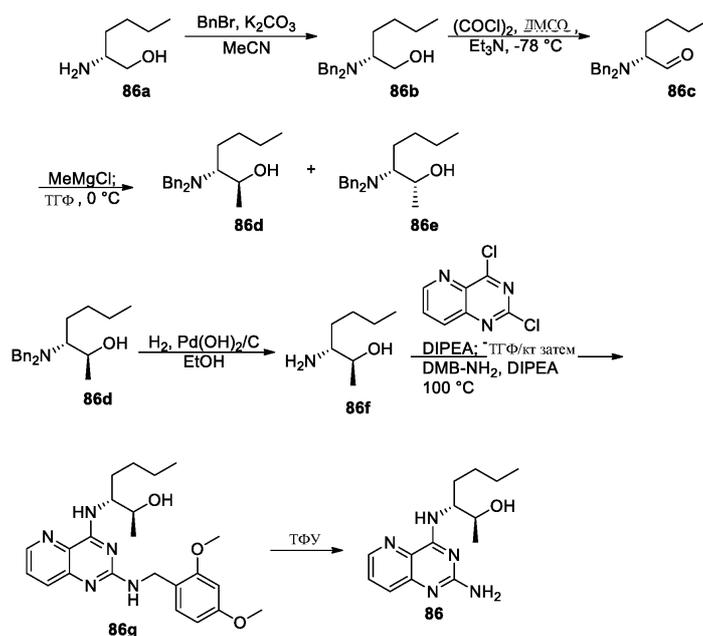
Синтез 2-((2-((2,4-диэтилбензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексан-1-ола (85D). Этил-2-((2-((2,4-диэтилбензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексаноат 85C (111 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ТГФ (10 мл) и 1 М алюмогидрида лития в эфире (0,92 мл, 0,92 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексане, с получением 85D. ЖХМС (m/z): 440,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,94$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексан-1-ола (85). 2-((2-((2,4-Диэтилбензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-этилгексан-1-ол 85D (16 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) обрабатывали ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл). Через 6 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-70% MeCN в воде с 0,1% ТФУ с использованием колонки Hydro-RP) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, 85 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 290,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,73$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,62 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,93-7,61 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,10-1,82 (m, 4H), 1,46-1,20 (m, 4H), 1,10-0,71 (m, 5H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,69 (d, $J=231,2$ Гц).

Пример 86



Синтез (R)-2-(дибензиламино)гексан-1-ола (86b). (R)-норлейцинол (86a, 2046,4 мг, 17,46 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (40 мл) и K_2CO_3 (4842,4 мг, 35,04 ммоль), с последующей обработкой бензилбромидом (6,222 мл, 52,39 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при кт. Через 18 ч осадок фильтровали и твердые вещества промывали EtOAc (30 мл). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением 86b ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{28}NO$: 298,22; обнаружено: 298,16; $t_R=0,82$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-(дибензиламино)гексанола (86c). Оксалилхлорид (0,18 мл, 2,10 ммоль) в ДХМ (3 мл) охлаждали на бане ацетон-сухой лед и затем обрабатывали ДМСО (0,3 мл, 4,22 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям в течение 2 мин. Через 10 мин добавляли раствор соединения 86b (503,5 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (2 мл) и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин. до добавления триэтиламина (1,2 мл, 8,61 ммоль). Через 1 ч при -70 ~ -55 °C, реакционную смесь оставляли нагреваться до кт, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл×2). Водные фракции экстрагировали EtOAc (×1) и объединенные органические фракции затем сушили ($MgSO_4$), концентрировали при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме с получением соединения 86c, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{20}H_{26}NO$: 296,20; обнаружено: 296,16; $t_R=1,12$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2S,3R)-3-(дибензиламино)гептан-2-ола (86d) и (2R,3R)-3-(дибензиламино)гептан-2-ола (86e). Соединение 86c (134,87 мг, 0,457 ммоль) в диэтиловом эфире (4 мл) перемешивали при -15 °C и добавляли 1,6 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (4,2 мл, 6,72 ммоль). Через 0,5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл) и водой (10 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Органические экстракты промывали водой (20 мл×1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 5-30% EtOAc в гексанах, с получением 86d (первое элюируемое соединение) и соединение 86e, второе элюируемое соединение.

(2S,3R)-3-(Дибензиламино)гептан-2-ол (86d): 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37-7,17 (m, 10H), 4,33 (s, 1H), 3,86 (d, $J=13,3$ Гц, 1,9H), 3,73 (d, $J=13,7$ Гц, 0,1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,45 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,64 (d, $J=5,8$ Гц, 0,05H), 2,33 (dt, $J=9,3, 5,5$ Гц, 0,95H), 1,72 (ddd, $J=14,8, 12,0, 6,5$ Гц, 1H), 1,50-1,20 (m, 6H), 1,18 (d, $J=6,7$ Гц, 0,15H), 1,09 (d, $J=6,0$ Гц, 2,85H), 0,96 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ESr (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{30}NO$: 312,23; обнаружено: 312,16; $t_R=0,98$ мин на ЖХ/МС Способ А.

(2R,3R)-3-(Дибензиламино)гептан-2-ол (86e): 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,13 (m, 10H), 3,88 (dt, $J=8,6, 5,8$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,63 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,65 (td, $J=6,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,73 (td, $J=11,0, 9,8, 5,8$ Гц, 1H), 1,50-1,22 (m, 6H), 1,18 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС-ESF (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{30}NO$: 312,23; обнаружено: 312,16; $t_R=0,93$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2S,3R)-3-аминогептан-2-ол (86f). Диастереомер 86d (108,9 мг, 0,349 ммоль) и 20% гидроксид палладия на угле (25,3 мг) в EtOH (4 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 86f, загрязненного некоторым количеством EtOH, которое использовали без дополнительной очистки.

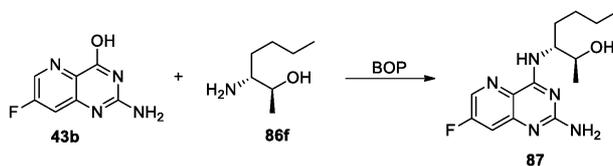
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 3,51 (p, J=6,3 Гц, 1H), 2,49 (ddd, J=8,2, 6,0, 4,0 Гц, 1H), 1,57-1,20 (m, 6H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,97-0,87 (m, 3H).

Синтез (2S,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (86g). Соединение 86f, полученное как описано, и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (73,2 мг, 0,350 ммоль, Astatech, Inc.) в ТГФ (3 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламино (0,19 мл, 1,091 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество ТГФ (3 мл), N,N-диизопропилэтиламина (0,19 мл, 1,091 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (0,27 мл, 1,797 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15,5 ч и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл), промывали водой (30 мл×2). Водные фракции затем экстрагировали ДХМ (20 мл×1), и объединенные органические фракции сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% метанола в ДХМ, с получением неочищенного 86g. Неочищенное 86g дополнительно подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Собранные фракции нейтрализовали NaHCO₃ до концентрирования. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 86g. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₂N₅O₃: 426,25; обнаружено: 426,14; t_R=1,23 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2S,3R)-3-(2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (86). Соединение 86g (76,0 мг, 0,179 ммоль) растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и совместно выпаривали с метанолом (10 мл×1). Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл) и концентрировали гидроксид аммония (0,2 мл) добавляли к раствору. Через 10 мин при кт, смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в метаноле (3 мл) и воде (3 мл). Нерастворимое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением, после сбора фракций продукта и удаления летучих веществ в вакууме, соединение 86 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,37 (td, J=7,2, 3,4 Гц, 1H), 3,99 (qd, J=6,4, 3,4 Гц, 1H), 1,76 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,48-1,26 (m, 4H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,97-0,82 (m, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; обнаружено: 276,15; t_R=0,67 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 87

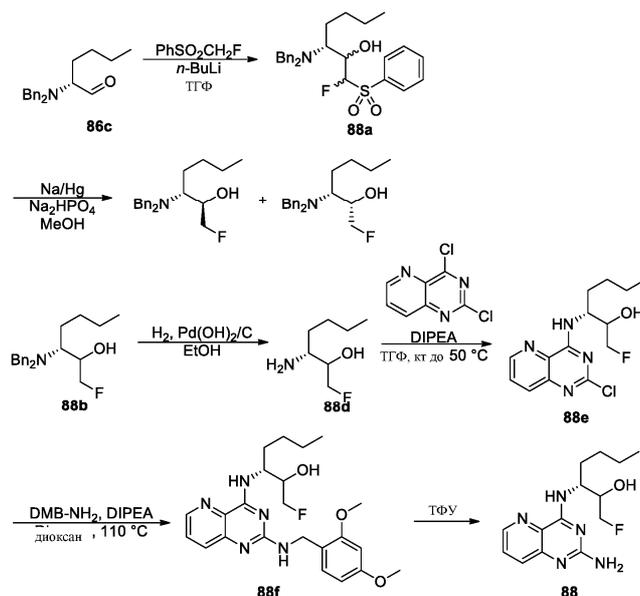


Синтез (2S,3R)-3-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (87). Раствор 2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (43b, 20,0 мг, 0,068 ммоль), соединение 86f (27,2 мг, 0,207 ммоль), и (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP, 58,9 мг, 0,133 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при кт и добавляли 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU, 0,05 мл, 0,333 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч при кт реакцию смесь разбавляли водой (2 мл) и 1N HCl (1 мл), и полученный раствор фильтровали. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Концентрированные фракции, содержащие продукт концентрировали, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и затем сушили в вакууме с получением соединения 87 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,36 (td, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,37 (td, J=12,8, 10,3, 7,7, 5,0 Гц, 4H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,94-0,85 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82, -117,98 (d, J=8,8 Гц). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; обнаружено: 294,13; t_R=0,71 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 88



Синтез (3R)-3-(дибензиламино)-1-фтор-1-(фенилсульфонил)гептан-2-ола (88a). Раствор фторметилфенилсульфона (935,6 мг, 5,371 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали на бане ацетон-сухой лед и добавляли 2,5 М н-бутиллития в гексане (2,15 мл). Через 30 мин добавляли неочищенное соединение 86с (393,9 мг, 1,333 ммоль) в ТГФ (2 мл) и полученный раствор перемешивали с охлаждением с помощью бани ацетон-сухой лед. Через 30 мин реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (15 мл), разбавляли EtOAc (30 мл) и нагревали до кт до разделения двух фракций. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (20 мл×1) и органические фракции затем промывали водой (30 мл×1) до объединения, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением соединения 88a, в виде смеси 4 диастереомеров. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FNO}_3$: 470,22; обнаружено: 470,24; $t_{\text{R}}=1,40\text{-}1,45$ мин.

Синтез (2R,3R)-3-(дибензиламино)-1-фторгептан-2-ола и (2S,3R)-3-(дибензиламино)-1-фторгептан-2-ола (88b и 88c). Суспензию соединения 88a (635,4 мг, 1,333 ммоль) и Na_2HPO_4 (1325,9 мг, 9,340 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали на $-30\text{-}40^\circ\text{C}$ бане, после чего добавляли ртутную амальгаму натрия (1853,9 ммоль, 8,060 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до $\sim 5^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и затем перемешивали 1 ч при $\sim 5^\circ\text{C}$. Смесь затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и воде (20 мл каждый), и две фракции отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (20 мл×1). Органические фракции промывали водой (30 мл×1), затем объединяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали повторной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-20% EtOAc в гексанах, с получением соединения 88b, в виде первой элюируемой фракции, и соединения 88c в виде второй элюируемой фракции.

Соединение 88b: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,63-6,91 (m, 10H), 4,53-4,27 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,90 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,66 (dt, $J=22,5, 5,7$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,69 (dt, $J=9,2, 5,3$ Гц, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,39 (tdd, $J=12,6, 8,2, 5,5$ Гц, 5H), 0,97 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -230,59 (td, $J=47,8, 23,5$ Гц). ЖХМС-ESF (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$: 330,22; обнаружено: 330,17; $t_{\text{R}}=0,96$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 88c: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,54-6,94 (m, 10H), 4,54 (ddd, $J=47,2, 9,4, 3,4$ Гц, 1H), 4,25 (ddd, $J=48,2, 9,4, 7,3$ Гц, 1H), 4,01 (d, $J=18,6$ Гц, 1H), 3,66 (d, $J=2,5$ Гц, 4H), 2,68 (q, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,53-1,21 (m, 5H), 1,00-0,80 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -228,21 (td, $J=47,7, 18,4$ Гц). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}$: 330,22; обнаружено: 330,13; $t_{\text{R}}=1,07$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-амино-1-фторгептан-2-ола (88d). Смесь соединения 88b (38,25 мг, 0,116 ммоль) и 20% гидроксида палладия на угле (15,61 мг) в EtOH (2 мл) перемешивали в атмосфере H_2 . Через 20,5 ч реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали EtOH (10 мл). Затем фильтрат и промывку концентрировали, остаток совместно выпаривали с толуолом (5 мл×2) с получением соединения 88d. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{FNO}$: 150,13; обнаружено: 149,97; $t_{\text{R}}=0,40$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ола (88e). К раствору соединения 88d (14,9 мг, 0,100 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (11,6 мг, 0,158 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,574 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч и при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и оста-

ток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 20-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 88e. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; обнаружено: 313,14; t_R=1,06 мин на ЖХ/МС Способ А.

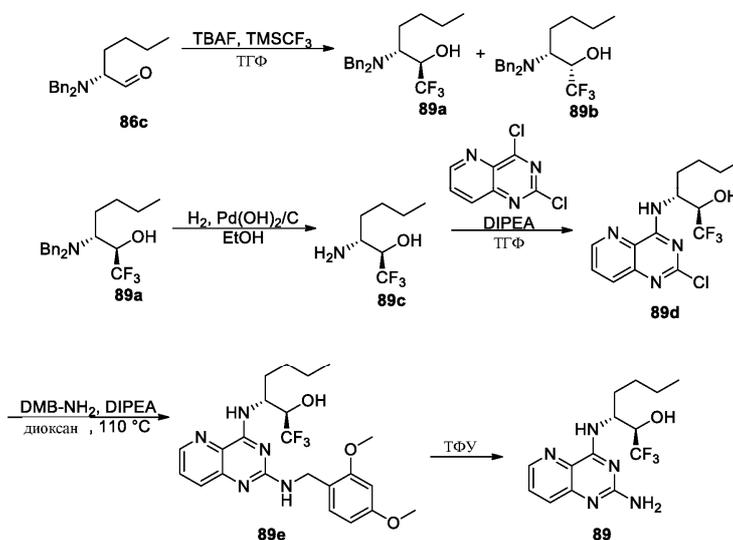
Синтез (3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ола (88f). К раствору соединения 88e (22,0 мг, 0,070 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,344 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,04 мл, 0,266 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 19 ч. Затем реакционную смесь концентрировали, остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами - EtOAc, с получением неочищенного продукта 88f. Неочищенный продукт затем подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Объединенные фракции продукта нейтрализовали путем добавления насыщенного водного NaHCO₃ (1 мл), концентрировали с удалением ацетонитрила и затем экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Органические экстракты промывали водой (×1), объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 88f ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ вычислено для C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; обнаружено: 444,18; t_R=0,95 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ола (88). Соединение 88f (8,7 мг, 30,44 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 10 мин, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в 1N HCl (0,5 мл) и метаноле (2 мл), фильтровали и разбавляли водой (3 мл) перед проведением препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и сушили в вакууме с получением соединения 88 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,59 (ddd, J=8,0, 6,5, 3,0 Гц, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,04 (dddd, J=16,2, 6,1, 4,9, 3,1 Гц, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,39 (dtd, J=10,4, 6,9, 6,3, 3,4 Гц, 4H), 0,96-0,84 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,56, -231,26 (td, J=47,3, 16,2 Гц). ЖХМС-ESF (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₁FN₅O: 294,17; обнаружено: 294,15; t_R=0,69 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 89



Синтез (2S,3R)-3-(дибензиламино)-1,1,1-трифторгептан-2-ола (89a) и (2R,3R)-3-(дибензиламино)-1,1,1-трифторгептан-2-ола (89b). Раствор соединения 86с (492,7 мг, 1,668 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (TBAF, 21,8 мг, 0,083 ммоль) в ТГФ (4 мл) перемешивали при 0°C и добавляли триметил(трифторметил)силан (0,76 мл, 5,17 ммоль). После перемешивания полученной смеси при 0°C в течение 30 мин добавляли дополнительное количество TBAF (87,2 мг, 0,334 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при кт. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (10 мл). Полученный раствор разбавляли EtOAc (20 мл) и два слоя разделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (20 мл×3) и органические фракции промывали солевым раствором (20 мл×1), объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток затем подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением соединения 89a, в виде первого элюируемого продукта и соединения 89b в виде второго элюируемого продукта.

Соединение 89a: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36-7,26 (m, 10H), 5,30 (s, 1H), 3,90 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,60 (d, J=13,1 Гц, 2H), 2,97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 3H), 1,38 (h, J=7,4 Гц, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -76,57 (d, J=6,3 Гц). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}$: 366,20; обнаружено: 366,15; t_{R} =1,46 мин.

Соединение 89b: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,82 (d, J=13,6 Гц, 2H), 3,50 (d, J=13,6 Гц, 2H), 3,00 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,66 (s, 1H), 1,79 (q, J=9,1 Гц, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,35-1,11 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -76,53 (d, J=8,3 Гц). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}$: 366,20; обнаружено: 366,15; t_{R} =1,49 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R,3R)-3-амино-1,1,1-трифторгептан-2-ол (89с). К перемешанному раствору соединения 89а (121,35 мг, 0,332 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли 20% гидроксид палладия на угле (52 мг, 0,074 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и промывали этанолом (10 мл). Фильтрат затем концентрировали в вакууме с получением соединения 89с. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$: 186,11; обнаружено: 185,96; t_{R} =0,55 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R,3R)-3-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,1,1-трифторгептан-2-ола (89d). К раствору соединения 89с (53,4 мг, 0,288 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (57,68 мг, 0,288 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,151 мл, 0,865 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт и затем концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 89d.

Синтез (2R,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,1,1-трифторгептан-2-ола (89е). К раствору соединения 89d (106,7 мг, 0,346 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,160 мл, 0,918 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,230 мл, 1,530 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником при 110°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до кт и разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл \times 3) и соевым раствором (20 мл \times 1), сушили (MgSO_4), фильтровали и затем концентрировали в вакууме.

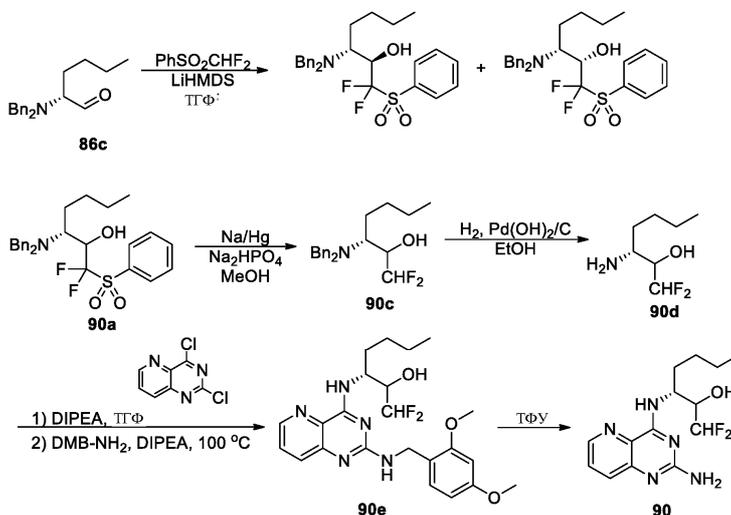
Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 89е. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H-C $_2\text{H}_4$] $^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 480,22; обнаружено: 480,17; t_{R} =1,03 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R,3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,1,1-трифторгептан-2-ола (89). Соединение 89е (12 мг, 25,0 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Полученный остаток растворяли в водном метаноле (1 мл), фильтровали через мембранный фильтр с целитом с удалением нерастворенного вещества, и фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Собранные фракции продукта концентрировали в вакууме и остаток совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3) и сушили в вакууме в течение ночи с получением соединения 89 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d $_4$) δ 8,65 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,82 (ddd, J=8,3, 6,5, 2,1 Гц, 1H), 4,22 (qd, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,96-0,87 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d $_4$) δ -77,56, -79,32 (d, J=7,3 Гц). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 330,15; обнаружено: 330,15; t_{R} =0,77 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 90



Синтез (2R,3R)-3-(дибензиламино)-1,1-дифтор-1-(фенилсульфонил)гептан-2-ола и (2S,3R)-3-(дибензиламино)-1,1-дифтор-1-(фенилсульфонил)гептан-2-ола (90а и 90b). Раствор соединения 86с (235,6

мг, 0,798 ммоль) и дифторметилфенилсульфона (153,3 мг, 0,80 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при -78°C и затем медленно добавляли 1,0 М LHMDs в ТГФ (1,60 мл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C и нагревали до кт. До гашения насыщенным водным раствором NH₄Cl (15 мл). Полученный раствор разбавляли EtOAc (25 мл) и два слоя разделяли. Отделенную водную фракцию обратно экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Отделенные органические фракции промывали водой (25 мл×2), соевым раствором (25 мл), затем объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением соединения 90a в виде первого элюируемого изомера, и соединение 90b в виде второго элюируемого изомера.

Соединение 90a. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; обнаружено: 488,20; t_R=1,50 мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 90b. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₂F₂NO₃S: 488,21; обнаружено: 488,23; t_R=1,52 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-(добензиламино)-1,1-дифторгептан-2-ола (90c). К раствору соединения 90a (132,9 мг, 0,273 ммоль) в метаноле (2 мл) при -40°C добавляли Na₂HPO₄ (236,3 мг, 1,664 ммоль) и гранулы 5 % ртутной амальгамы натрия (646,1 мг, 1,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч на ледяной бане и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток обрабатывали EtOAc (20 мл) и воду (20 мл). Два слоя разделяли и водную фракцию экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Органические фракции промывали водой (20 мл×1), затем объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением соединения 90c. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₈F₂NO: 348,21; обнаружено: 348,16; t_R=1,26 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-амино-1,1-дифторгептан-2-ола (90d). К раствору соединения 90c (27,2 мг, 0,078 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли 20% гидроксид палладия на угле (15,9 мг, 0,023 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 20 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и промывали EtOH (5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 90d. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₇H₁₆F₂NO: 168,12; обнаружено: 167,94; t_R=0,49 мин на ЖХ/МС Способ А.

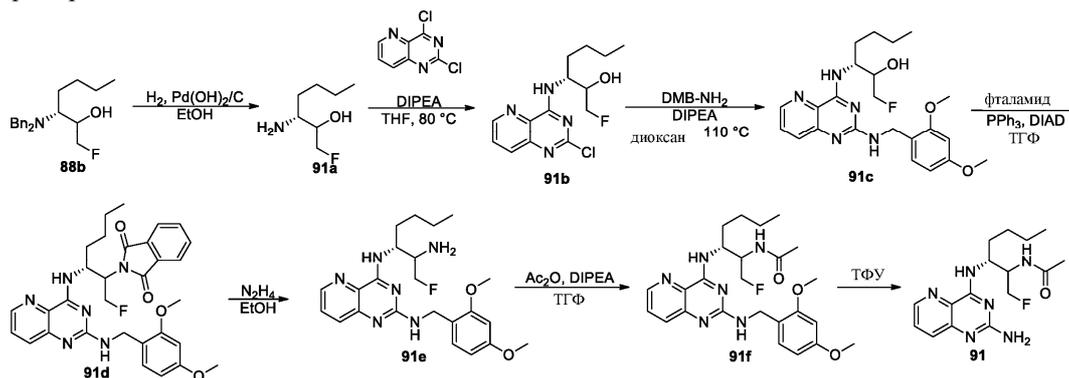
Синтез (3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,1-дифторгептан-2-ола (90e). К раствору соединения 90d (12,4 мг, 0,074 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (11,8 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,039 мл, 0,222 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при кт, затем добавляли дополнительное количество ТГФ (1 мл), N,N-диизопропилэтиламина (0,039 мл, 0,222 ммоль), и 2,4-диметоксибензиламина (0,056 мл, 0,371 ммоль), и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc (~20 мл), промывали водой (20 мл×3) и соевым раствором (20 мл×1), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с выделением грязного 90e. Затем грязное вещество подвергали очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением соединения 90e ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₀F₂N₅O₃: 462,23; обнаружено: 462,17; t_R=1,00 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,1-дифторгептан-2-ола (90). Соединение 90e (16 мг, 34,67 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт. Через 1 ч смесь концентрировали в вакууме и остаток растирали в метаноле (1 мл×3), фильтровали и разбавляли водой (~6 мл). Смесь подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Собираемые фракции продукта концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и сушили в вакууме с получением соединения 90 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,3, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 5,73 (td, J=55,6, 4,9 Гц, 1H), 4,70 (t, J=7,4 Гц, 1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 4H), 1,00-0,82 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,78, -129,57 (ddd, J=289,8, 55,1, 8,6 Гц), -132,42 (ddd, J=290,1, 56,0, 12,5 Гц). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₀F₂N₅O: 312,16; обнаружено: 312,15; t_R=0,74 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 91



Синтез (3R)-3-амино-1-фторгептан-2-ола (91a). Смесь соединения 88b (300,1 мг, 0,911 ммоль) и 20% гидроксида палладия на угле (30,9 мг) в EtOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, фильтровали и твердые вещества промывали EtOH (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток совместно выпаривали с толуолом (10 мл×2) с получением соединения 91a. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₇H₁₇FN₂O: 150,13; обнаружено: 149,95; t_R=0,47 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ола (91b). Раствор 91a (133,7 мг, 0,896 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (201,6 мг, 1,008 ммоль) в ТГФ (6 мл) обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,48 мл, 2,756 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2,75 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 20-70% EtOAc в гексанах, с получением, после удаления растворителя в вакууме, соединения 91b. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ вычислено для C₁₄H₁₉ClFN₄O: 313,12; обнаружено: 313,14; t_R=1,04 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ола (91c). К раствору соединения 91b (233,6 мг, 0,747 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,64 мл, 3,674 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,45 мл, 2,995 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником на 110°C бане в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в ДХМ (30 мл) и промывали водой (30 мл×1). Водную фракцию экстрагировали ДХМ (30 мл×1) и органические фракции объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в гексанах. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Собранные фракции продукта объединяли, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 мл), частично концентрировали в вакууме с удалением ацетонитрила и затем экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Органические экстракты промывали водой (20 мл), объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 91c. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ вычислено для C₂₃H₃₁FN₅O₃: 444,24; обнаружено: 444,19; t_R=0,97 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез 2-((3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диола (91d). К раствору соединения 91c (654 мг, 1,475 ммоль), фталидид (347,1 мг, 2,359 ммоль), и трифенилфосфина (874,8 мг, 3,359 ммоль) в ТГФ (24 мл) при 0°C добавляли диизопропил азидокарбоксилат (0,697 мл, 3,539 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении, остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 91d. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₃₁H₃₄FN₆O₄: 573,26; обнаружено: 573,20; t_R=1,27 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез N⁴-((3R)-2-амино-1-фторгептан-3-ил)-N²-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (91e). К раствору соединения 91d (489,3 мг, 0,854 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,07 мл, 1,28 ммоль) при кт. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3,5 ч, осадки удаляли фильтрованием и затем твердое вещество промывали EtOH (15 мл). Фильтраты концентрировали в вакууме и остаток растворяли в ДХМ (30 мл), промывали водой (30 мл×2), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 91e. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₂FN₆O₂: 443,26; обнаружено: 443,20; t_R=0,79 мин на ЖХ/МС Способ А.

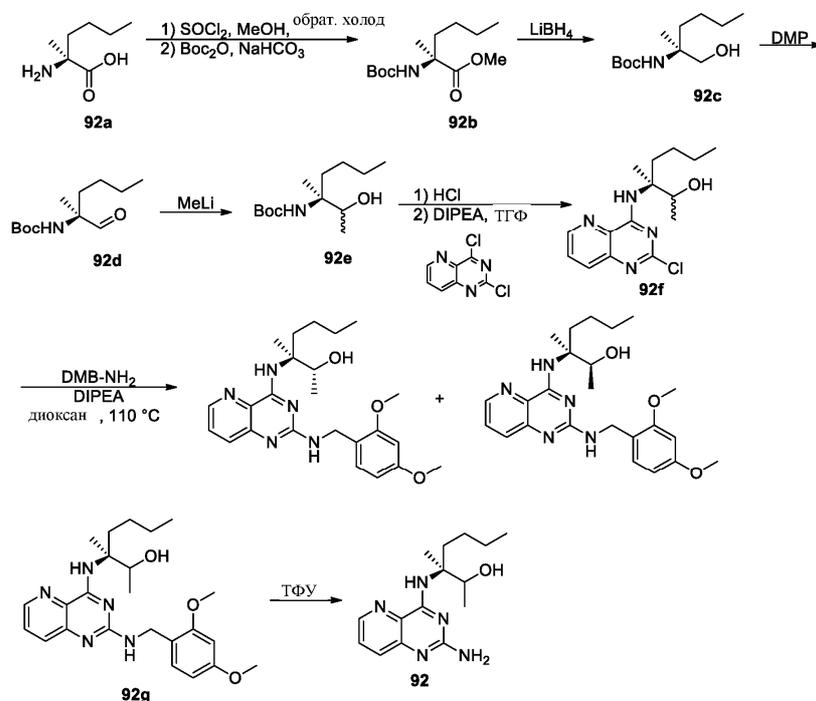
Синтез N-((3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ил)ацетамида (91f). К раствору 91e (395,3 мг, 0,893 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,311 мл, 1,787 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,127 мл, 1,340 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при кт. Смесь затем разбавляли EtOAc (30 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, филь-

тровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с последующим элюированием 0-20% метанола в EtOAc. Собранные фракции продукта концентрировали в вакууме и затем подвергали очистке препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 91f. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₃₄FN₆O₃: 485,27; обнаружено: 485,23; t_R=1,28 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез N-((3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгептан-2-ил)ацетамида (91). Соединение 91f (50 мг, 0,103 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при кт в течение 11 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с метанолом (1 мл×3). После того, как нерастворимое вещество удалили фильтрованием и фильтрат разбавили водой (3 мл), полученный раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении досуха, совместно выпаривали с метанолом (×3) и окончательно высушивали в высоком вакууме с получением 91 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (ddd, J=4,3, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 7,96-7,69 (m, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 4,60 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,48 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,41 (dq, J=21,7, 5,1 Гц, 1H), 1,96 (d, J=4,2 Гц, 3H), 1,78 (td, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 1,48-1,24 (m, 4H), 0,90 (tt, J=5,5, 2,3 Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₂₇FN₆O: 335,19; обнаружено: 335,19; t_R=0,82 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 92



Синтез (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилгексаноата (92b). К суспензии (S)-2-амино-2-метилгексановой кислоты 92a (2018,9 мг, 11,11 ммоль, Asiba Pharmatech Inc.) в метаноле (30 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1,62 мл) и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 41 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно выпаривали с метанолом (30 мл×2). Остаток обрабатывали NaHCO₃ (4,6964 г, 55,90 ммоль) в воде (30 мл) и метаноле (5 мл) и перемешивали при кт. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2932 мг, 13,43 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем добавляли дополнительное количество NaHCO₃ (1014,6 мг, 12,08 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1234,0 мг, 5,654 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Органические экстракты промывали водой (100 мл), затем объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением соединения 92b. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₄H₈]⁺ вычислено для C₉H₁₈NO₄: 204,12; обнаружено: 203,68; t_R=1,24 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (S)-трет-бутил-(1-гидрокси-2-метилгексан-2-ил)карбамата (92c). К перемешанному раствору соединения 92b (2515,4 мг, 9,699 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метаноле (2,8 мл) при 0°C добавляли 2,0 М LiBH₄ в ТГФ (9,7 мл, 19,4 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 5 ч и затем разбавляли водой (100 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением соединения 92c ЖХМС-ESI⁺ (m/z):

$[M+H-C_4H_8]^+$ вычислено для $C_{12}H_{26}NO_3$: 232,19; обнаружено: 231,60; $t_R=1,07$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (S)-трет-бутил-(2-метил-1-оксогексан-2-ил)карбамата (92d). К раствору соединения 92c (543,3 мг, 2,349 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1495,1 мг, 3,525 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным водным $Na_2S_2O_3$ (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Водную фракцию повторно экстрагировали ДХМ (30 мл×2) и объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 92d. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ вычислено для $C_8H_{16}NO_3$: 174,11; обнаружено: 174,76, $t_R=1,28$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез трет-бутил-((3S)-2-гидрокси-3-метилгептан-3-ил)карбамата (92e). К раствору соединения 92d (511,8 мг, 2,232 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл), охлажденному на ледяной бане с солью (-15°C), добавляли 1,6 М раствор MeLi в диэтиловом эфире (5,58 мл, 8,927 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Через 30 мин реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл). Полученную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc (25 мл×2). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 92e в виде смеси двух диастереомеров. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{13}H_{28}NO_3$: 246,21; обнаружено: 245,63; $t_R=1,28$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3S)-3-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (92f). Соединение 92e (347 мг, 1,414 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (3,1 мл) и перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. Остаток в ТГФ (10,5 мл) обрабатывали 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидином (259,1 мг, 1,295 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (1,18 мл, 6,77 ммоль), и помещали на 80°C баню на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, концентрировали при пониженном давлении, и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 92f. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{21}ClN_4O$: 309,15; обнаружено: 309,12; $t_R=1,32$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R,3S)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола и (2S,3S)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (92g и 92h). К раствору соединения 92f (331,8 мг, 1,074 ммоль) в диоксане (11 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,561 мл, 3,223 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,807 мл, 5,372 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником на 110°C бане в течение 17 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл×2) и соевым раствором (50 мл). Органическую фракцию сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Собранный продукт затем концентрировали в вакууме и повторно подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% MeOH в ДХМ, с получением смеси соединения 92g и 92h. Смесь затем концентрировали в вакууме и остаток подвергали препаративной хиральной SFC (SFC IC-5 μm -4,6X100 мм, 40% EtOH-аммиак), с получением, после удаления летучих веществ в вакууме, соединения 92g, элюированного первым, и соединения 92h, элюированного вторым.

Соединение 92g: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (dd, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (t, J=12,7 Гц, 1H), 1,88 (t, J=11,5 Гц, 1H), 1,45 (ddd, J=12,9, 9,7, 5,5 Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,3 Гц, 4H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{34}N_5O_3$: 440,27; обнаружено: 440,18; $t_R=1,29$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 92h: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,97 (d, J=10,6 Гц, 1H), 1,59 (dt, J=13,9, 7,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (qd, J=7,2, 6,7, 4,0 Гц, 4H), 1,26 (d, J=1,4 Гц, 1H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,97-0,90 (m, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{34}N_5O_3$: 440,27; обнаружено: 440,18; $t_R=1,28$ мин на ЖХ/МС Способ А.

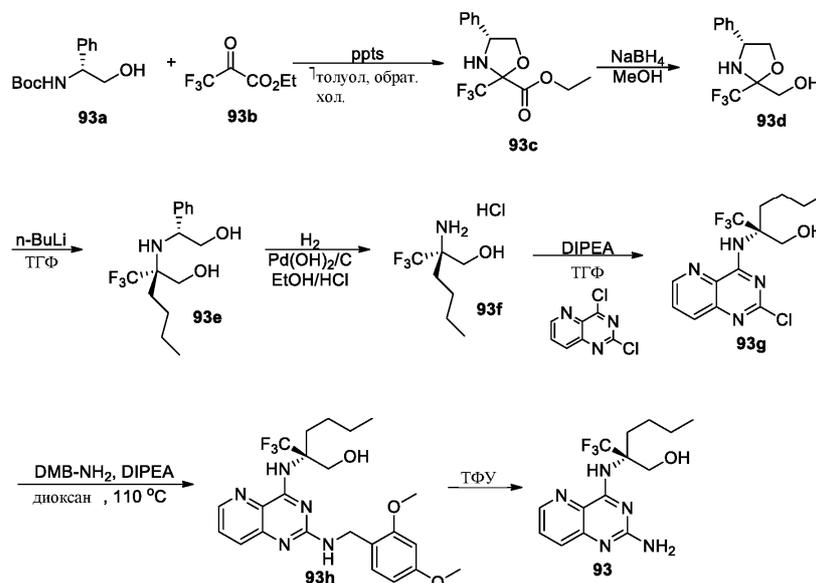
Синтез (3S)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (92). Соединение 92g (74,1 мг, 0,169 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при кт в течение 0,75 ч. Реакционную смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растирали с 50% водн. метанолом и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Фильтрат затем подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали в вакууме, затем совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и сушили под вакуумом с получением соединения 92 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd,

J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,36 (q, J=6,5 Гц, 1H), 2,30 (dt, J=16,4, 6,8 Гц, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46-1,29 (m, 4H), 1,23 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,97 - 0,85 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,60. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$: 290,20; обнаружено: 290,14; t_{R} =0,82 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 93



Синтез (4R)-этил-4-фенил-2-(трифторметил)оксазолидин-2-карбоксилата (93c). Раствор (R)-N-Вос-фенилглицинола 93a (522,4 мг, 2,249 ммоль, Combi-Blocks, Inc.), этилтрифторпирувата 93b (0,328 мл, 2,474 ммоль, Oakwood Products) и п-толуолсульфоната пиридиния (113,1 мг, 0,450 ммоль) в толуоле (20 мл) кипятили с обратным холодильником с аппаратом Дина-Старка в течение 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C с использованием ледяной бани и фильтровали через слой целита. После концентрирования фильтрата в вакууме, остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением соединения 93c. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$: 290,10; обнаружено: 289,84; t_{R} =1,21 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез ((4R)-4-фенил-2-(трифторметил)оксазолидин-2-ил)метанола (93d). К раствору соединения 93c (384,9 мг, 1,331 ммоль) в MeOH (6 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (50,3 мг, 1,331 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 30 мин. перед гашением водным насыщенным NH_4Cl (15 мл). После удаления метанола при пониженном давлении полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (25 мл \times 3). Органические экстракты промывали водой (25 мл \times 2) и соевым раствором (25 мл), объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением соединения 93d ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$: 248,09; обнаружено: 247,90; t_{R} =0,96 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-(((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-2-(трифторметил)гексан-1-ола (93e). К раствору соединения 93d (264,7 мг, 1,071 ммоль) в ТГФ (13 мл) при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 1,713 мл, 4,283 ммоль). Полученный раствор перемешивали на ледяной бане в течение 2 ч перед гашением водным насыщенным NH_4Cl (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3) и экстракты промывали водой (30 мл \times 2) и соевым раствором (30 мл \times 1). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 93e ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$: 306,17; обнаружено: 305,90, t_{R} =1,13 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-амино-2-(трифторметил)гексан-1-ола гидрохлорида (93f).

К раствору соединения 93e (146,5 мг, 0,480 ммоль) в EtOH (1 мл) и концентрировали HCl (0,3 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (67,4 мг) и полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и затем твердые вещества промывали EtOH (25 мл). Элюенты концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Органические экстракты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 93f в виде его HCl соли. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$: 186,11; обнаружено: 185,95; t_{R} =0,51 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-(трифторметил)гексан-1-ола (93h). К раствору соединения 93f (123,84 мг, 0,480 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (96,0 мг, 0,480 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,251 мл, 1,439 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь ос-

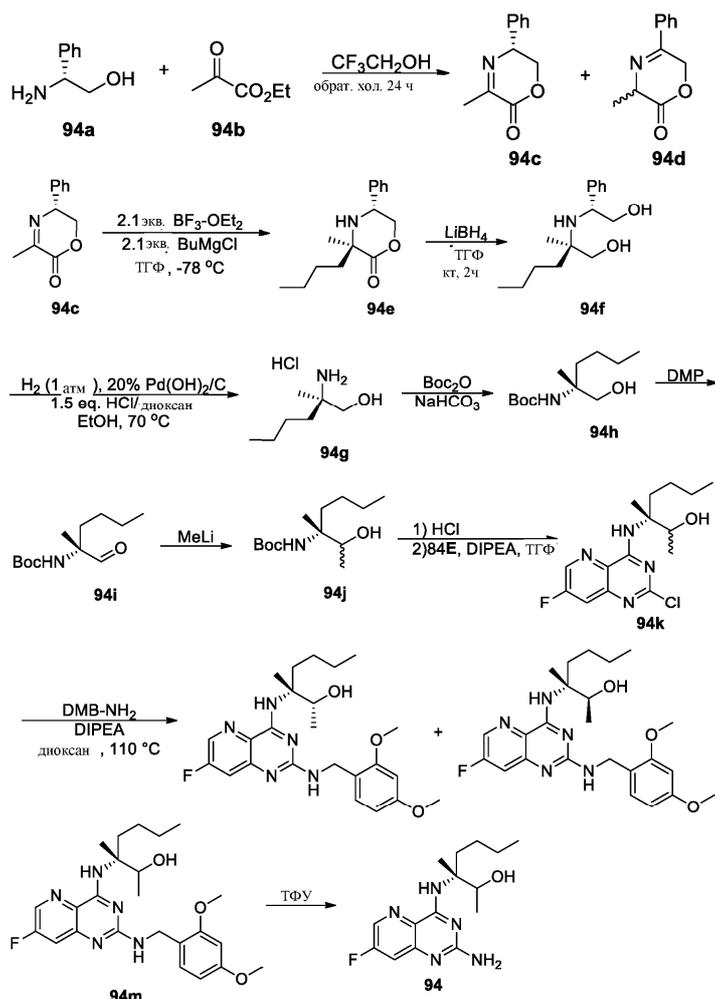
тавляли охлаждаться и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 93g (109,9 мг, 66%). К раствору соединения 93g (109,9 мг, 0,315 ммоль) в диоксане (3,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,165 мл, 0,945 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,237 мл, 1,576 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 20 ч, оставляли охлаждаться до кт, разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (30 мл×3) и соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах. Собранные фракции концентрировали в вакууме до остатка, который подвергали очистке препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением соединения 93h ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₉F₃N₅O₃: 480,22; обнаружено: 480,17; t_R=0,96 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-аминопиrido[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-(трифторметил)гексан-1-ола (93). Соединение 93h (7,8 мг, 16,27 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и остаток совместно выпаривали с метанолом (5 мл×3). Остаток растирали с 50% водн. метанолом и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3), и сушили под вакуумом с получением соединения 93 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,11 (d, J=12,2 Гц, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=13,8, 11,0, 4,4 Гц, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -75,96 (s, 3F), -77,39(s, 3F). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₉F₃N₅O: 330,15; обнаружено: 330,16; t_R=0,76 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 94



Синтез (R)-3-метил-5-фенил-5,6-дигидро-2H-1,4-оксазин-2-она (94c) и 3-метил-5-фенил-3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин-2-она (94d). К смеси (R)-(-)-2-фенилглицинола 94a, (Sigma-Aldrich, 98%, 99% ee, 3,6296 г, 172,25 ммоль) и молекулярных сит (86,03 г) в 2,2,2-трифторэтанол (500 мл) добавляли этилпириват 94b (19,2 мл, 172,29 ммоль) и полученную смесь нагревали до температуры кипения. Через 24 ч

смесь охлаждали до кт, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (50 мл). Оранжевый фильтрат и промывки EtOAc разделяли в две колбы и каждый концентрировали при пониженном давлении. Каждый их полученных остатков подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах. Фракции продукта с двух хроматографий объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением соединения 94с, а также позднее элюирующего соединения 94d.

Соединение 94с: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 4,85 (ddd, $J=10,9, 4,6, 2,4$ Гц, 1H), 4,57 (dd, $J=11,6, 4,5$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=11,6, 10,9$ Гц, 1H), 2,41 (d, $J=2,4$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₂NO₂: 190,09; обнаружено: 189,92; t_R=0,88 мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 94d: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,81-7,71 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 5,47 (dd, $J=16,0, 1,2$ Гц, 1H), 5,25 (dd, $J=16,0, 2,8$ Гц, 1H), 4,31 (qdd, $J=7,1, 3,0, 1,1$ Гц, 1H), 1,72 (d, $J=7,3$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₂NO₂: 190,09; обнаружено: 189,94; t_R=0,83 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R,5R)-3-бутил-3-метил-5-фенилморфолин-2-она (94е). Раствор соединения 94с (14,84 г, 78,43 ммоль) в ТГФ (500 мл) перемешивали на -78°C бане в атмосфере аргона и медленно добавляли диэтилоэфират трифторида бора (20,5 мл, 161,11 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 1,5 ч. 2 М раствор бутилмагнийхлорида 2,0 М в ТГФ (83,0 мл) добавляли медленно в течение ~30 мин и реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 2 ч до добавления насыщенного хлорида аммония (300 мл) с последующим нагреванием до кт. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл×3). Органические экстракты промывали водой (500 мл×3), соевым раствором (300 мл), объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. После растворения остатка в ДХМ (150 мл, нагревание), нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до небольшого объема и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% EtOAc в гексанах, с получением соединения 94е. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₂₂NO₂: 248,17; обнаружено: 248,02; t_R=1,07 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-(((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-2-метилгексан-1-ола (94f). К перемешанному раствору соединения 94е (14,01 г, 56,64 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли 2,0 М LiBH₄ в ТГФ (57 мл, 114 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 2 ч, охлаждали на ледяной бане и гасили водой (500 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (300 мл×3) и экстракты промывали водой (500 мл) и соевым раствором (100 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 94f ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₂₆NO₂: 252,20; обнаружено: 252,05; t_R=0,68 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-амино-2-метилгексан-1-ола гидрохлорида (94g). К смеси соединения 94f (14,24 г, 56,65 ммоль) и 20% Pd(OH)₂ на угле (2,847 г) в EtOH (210 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (21,5 мл, 86,0 ммоль). Полученную смесь продували газообразным H₂ (3 раза) и затем перемешивали в атмосфере H₂ при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и добавляли дополнительное количество 20% Pd(OH)₂ на угле (0,71 г). Полученную смесь продували газообразным H₂ (3 раза) и затем перемешивали в атмосфере H₂ при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой целита и удаленные твердые вещества промывали EtOH (50 мл). Фильтрат и промывки EtOH объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с ДХМ (100 мл×3) и сушили под вакуумом с получением соединения 94g. Остаток растирали с ДХМ (50 мл) и толуолом (50 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с толуолом (50 мл×1) и сушили под вакуумом при 40°C в течение 1 ч и кт в течение ночи с получением соединения 94g в виде его HCl соли. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₇H₁₈NO: 132,14; обнаружено: 131,90; t_R=0,42 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-трет-бутил-(1-гидрокси-2-метилгексан-2-ил)карбамата (94h). К раствору 94g (3,1403 г, 16,01 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (45 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,05 г, 48,21 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (Woc₂O, 4,25 г, 19,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч и затем добавляли дополнительное количество бикарбоната натрия (0,68 г, 8,095 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,752 г, 8,028 ммоль). Смесь перемешивали в течение 48 ч и затем добавляли дополнительное количество бикарбоната натрия (0,808 г, 9,618 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1,92 г, 8,797 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Экстракты промывали водой (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением соединения 94h ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₂₆NO₃: 232,19; обнаружено: 231,65; t_R=1,08 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-трет-бутил-(2-метил-1-оксогексан-2-ил)карбамата (94i). К раствору соединения 94h (446,7 мг, 1,931 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1230,6 мг, 2,901 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и затем фильтрат промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃ (30 мл) с последующим промыванием водой

(30 мл×2). Водные фракции обратно экстрагировали ДХМ (30 мл), и затем все органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением соединения 94i. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H-C_4H_8]^+$ вычислено для $C_8H_{16}NO_3$: 174,11; обнаружено: 173,77; $t_R=1,17$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез трет-бутил-((3R)-2-гидрокси-3-метилгептан-3-ил)карбамата (94j). К раствору соединения 94i (322,4 мг, 1,406 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) на бане лед-NaCl добавляли 1,6 М MeLi в диэтиловом эфире (3,6 мл, 5,76 ммоль) по каплям в течение 2 мин. Через 30 мин, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлоридом аммония (20 мл). Две фазы разделяли и водную фракцию экстрагировали ДХМ (30 мл). Органические фракции промывали водой (30 мл), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток затем подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах, с получением соединения 94j. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{13}H_{28}NO_3$: 246,21; обнаружено: 245,70; $t_R=1,14$ мин. и $t_R=1,16$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (94k). Соединение 94j (119,8 мг, 0,488 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток затем обрабатывали ТГФ (10,5 мл) с последующей обработкой 2,4-дихлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидином 84E (110,9 мг, 0,508 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 2,067 ммоль). Смесь нагревали на 80°C бане в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, концентрировали в вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 94k в виде смеси двух диастереомеров (~2:3 соотношение).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (dd, J=2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=10,9 Гц, 1H), 5,29 (br, 1H), 3,97 (q, J=6,1 Гц, 0,4H), 3,91 (q, J=6,4 Гц, 0,6H), 2,09 (ddd, J=13,8, 12,3, 4,4 Гц, 0,6H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,67 (dt, J=14,2, 7,0 Гц, 0,4H), 1,51 (s, 1,2H), 1,43 (s, 1,8H), 1,49-1,136 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,5 Гц, 1,8H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 1,2H), 0,99-0,91 (m, 1,2H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 1,8H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -117,38 (t, J=8,9 Гц). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{21}ClFN_4O$: 327,14; обнаружено: 327,11; $t_R=1,23$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2R,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола и (2S,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (94l и 94m). К раствору соединения 94k (128,5 мг, 0,416 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,263 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,16 мл, 1,065 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником на 110°C бане в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, разбавляли EtOAc (30 мл) и затем промывали водой (30 мл×2). Водные фракции затем обратно экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением смеси соединений 94l и 94m.

Смесь соединений дополнительно подвергали препаративной хиральной SFC (SFC IC-5 um-4,6X100 мм, 30% EtOH-аммиак, скорость потока = 3 мл/мин) с получением, соединения 94l, элюируемого первым, и соединения 94m, элюируемого вторым.

Соединение 94l: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,0-3,7 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,2 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,00-0,89 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -121,41. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{33}FN_5O_3$: 458,26; обнаружено: 458,17; $t_R=1,19$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 94m: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,84 (d, J=1,1 Гц, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,9-3,6 (m, 1H), 2,09 (d, J=14,1 Гц, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -121,40. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{24}H_{33}FN_5O_3$: 458,26; обнаружено: 458,16; $t_R=1,22$ мин на ЖХ/МС Способ А.

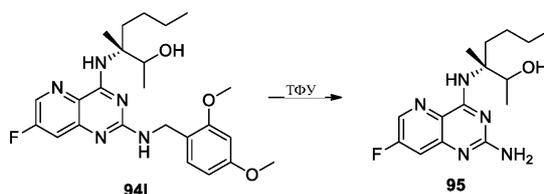
Синтез (3R)-3-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (94). Соединение 94m (9,0 мг, 20,5 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении досуха и затем остаток растирали с 50% водн. метанолом и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3), и сушили под вакуумом с получением соединения 94 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,39-

4,29 (m, 1H), 2,29 (dt, J=15,7, 6,7 Гц, 1H), 1,84 (dt, J=16,0, 6,9 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 4H), 1,23 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,96-0,84 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,53 (s, 3F), -118,19 (dd, J=8,8, 4,0 Гц, 1F). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$: 308,19; обнаружено: 308,12; t_{R} =1,46 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 95

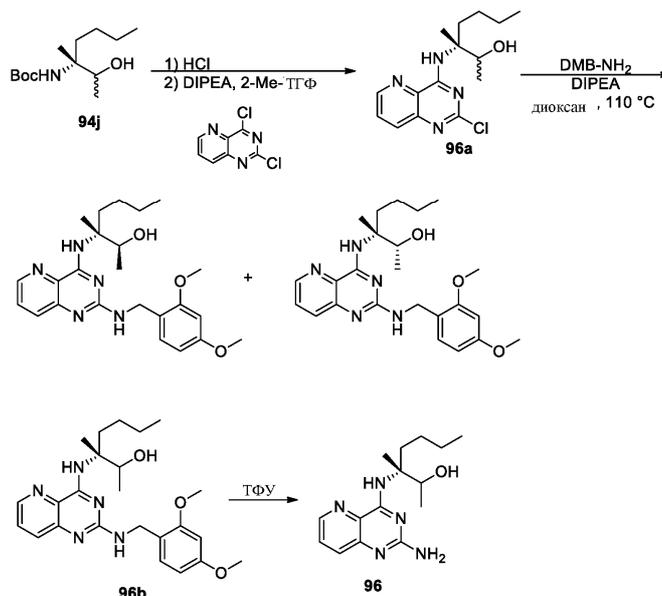


Синтез (2R,3R)-3-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (95). Соединение 94i (10,3 мг, 23,4 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. После того, как реакционная смесь была осторожно концентрирована досуха в вакууме, остаток растирали с 50% водн. метанола и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3) и сушили под вакуумом в течение ночи с получением соединения 95 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,62 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 4,24 (q, J=6,4 Гц, 1H), 2,14 (ddd, J=15,0, 11,3, 4,2 Гц, 1H), 2,04 (dq, J=14,3, 5,2 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,39-1,24 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,0 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,52 (s, 3F), -118,31 (dd, J=8,7, 4,1 Гц, 1F). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$: 308,19; обнаружено: 308,12; t_{R} =1,47 мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 96



Синтез (3R)-3-((2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (96a). Соединение 94j (195,7 мг, 0,798 ммоль) растворяли в 4 М HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали 2-метилтетрагидрофураном (5 мл), 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидином (160 мг, 0,525 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0,57 мл, 3,272 ммоль) и нагревали на 80 $^{\circ}\text{C}$ бане в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 96a в виде смеси двух диастереомеров (~ 2:3 соотношение). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$: 309,15; обнаружено: 309,08; t_{R} =1,41 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (2S,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола и (2R,3R)-3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (96b и 96c). К раствору соединения 96a (132,6 мг, 0,429 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,320 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (0,16 мл, 1,065 ммоль) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 110 $^{\circ}\text{C}$ в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл \times 2). Водные фракции обратно экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические фракции объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем

концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением смеси соединений 96b и 96c. Смесь дополнительно подвергали хиральной SFC (SFC IC-5 um-4,6X100 мм, 40% EtOH-аммиак, скорость потока = 3 мл/мин) с получением соединения 96b, элюируемого первым, и соединения 96c, элюируемого вторым.

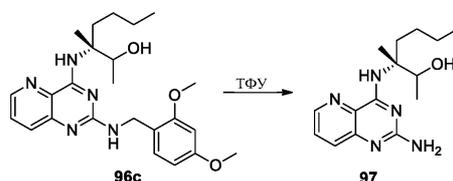
Соединение 96b: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (dd, $J=4,2$, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,5$, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=8,2$, 2,4 Гц, 1H), 5,3 (br, 1H), 4,56 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 4H), 1,17 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,98-0,89 (m, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 440,27; обнаружено: 440,25; $t_{\text{R}}=0,99$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Соединение 96c: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (dd, $J=4,2$, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,5$, 4,2 Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=8,2$, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,56 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,13 (t, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,20 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,87 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 440,27; обнаружено: 440,25; $t_{\text{R}}=1,00$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (96). Соединение 96b (8,7 мг, 19,79 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха и затем совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Полученный остаток растворяли в метаноле (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем концентрировали при пониженном давлении досуха и совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Остаток растирали с 50% водн. MeOH (10 мл) и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3), и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 96 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d $_4$) δ 8,61 (dd, $J=4,4$, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5$, 4,4 Гц, 1H), 4,36 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,30 (dt, $J=16,3$, 6,8 Гц, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,43-1,30 (m, 4H), 1,23 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,98-0,85 (m, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$: 290,20; обнаружено: 290,11; $t_{\text{R}}=0,74$ мин на ЖХ/МС Способ А.

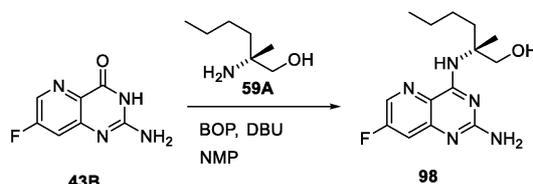
Пример 97



Синтез (3R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-метилгептан-2-ола (97). Соединение 96c (9,0 мг, 20,5 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно концентрировали при пониженном давлении досуха и совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. и затем концентрировали при пониженном давлении досуха и затем совместно выпаривали с метанолом (10 мл). Полученный остаток растирали с 50% водн. метанолом и фильтровали через мембранный фильтр с целитом. Затем фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3), и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 97 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d $_4$) δ 8,61 (dd, $J=4,3$, 1,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5$, 4,3 Гц, 1H), 4,26 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,11 (dddd, $J=24,9$, 19,8, 12,8, 7,0 Гц, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,40-1,24 (m, 4H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,89 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$: 290,20; обнаружено: 290,10; $t_{\text{R}}=0,74$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Пример 98



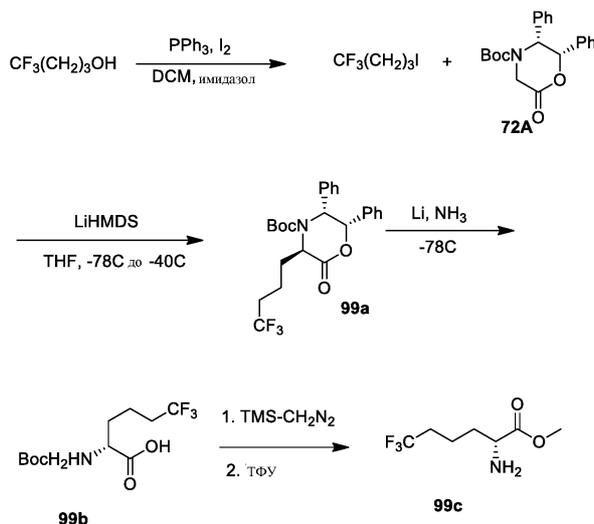
Синтез (R)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (98). Промежуточное соединение 43В (101 мг, 0,56 ммоль) и (R)- α -Me-норлейцинол 59А (109 мг, 0,83 ммоль)

добавляли к NMP (5,5 мл) с последующим добавлением реагента BOP (0,36 г, 0,83 ммоль) и DBU (0,25 мл, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч и затем разбавляли EtOH (2 мл) и водой (2 мл). Полученную смесь непосредственно подвергали очистки ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 80% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением, после сбора фракций продукта и удаления растворителя в вакууме, соединения 98 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40-1,31 (m, 4H), 1,00-0,85 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,68, -118,20 (d, $J=8,8$ Гц). ЖХМС-ESr (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$: 293,34; обнаружено: 294,1; $t_{\text{R}}=0,68$ мин.

Пример 99

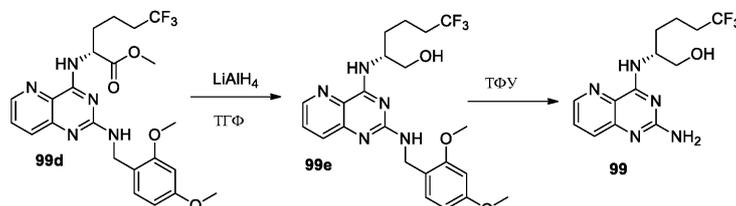


Синтез (3R,5R,6S)-трет-бутил-2-оксо-5,6-дифенил-3-(4,4,4-трифторбутил)морфолин-4-карбоксилата (99a). Имидазол (1,75 г, 0,03 моль) и трифенилфосфин 99+% (6,08 г, 0,02 моль) перемешивали в ДХМ (100 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C в течение 10 мин. Йод (5,94 г, 0,02 моль) добавляли в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Медленно добавляли раствор 4,4,4-трифтор-1-бутанола 97% (2,48 мл, 0,02 моль). Реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до кт. Через 16 ч добавляли пентан (200 мл) и полученные твердые вещества отфильтровали. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении и затем добавляли дополнительное количество холодного пентан (50 мл). Твердые вещества отфильтровывали и элюент концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1,1-трифтор-4-йодбутана.

(2S,3R)-трет-бутил-6-оксо-2,3-дифенилморфолин-4-карбоксилат, 72A (1 г, 2,83 ммоль) и 1,1,1-трифтор-4-йодбутан (2,02 г, 8,49 ммоль) растворяли в ТГФ (24 мл) и НМРА (2,5 мл) и затем смесь охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. Добавляли 1М гексаметилдисилазида лития (1,0 М ТГФ в ТГФ, 4,24 мл) и реакционную смесь переносили на -40°C баню. Холодную баню повторно наполняли сухим льдом и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь гасили EtOAc (25 мл) и выливали в смесь EtOAc (100 мл) и насыщенного водного раствора NH_4Cl (50 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением (3R,5R,6S)-трет-бутил-2-оксо-5,6-дифенил-3-(4,4,4-трифторбутил)морфолин-4-карбоксилата 99a.

Синтез (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6,6,6-трифторгексановой кислоты (99b). Литий (гранулированный), (157,24 мг, 22,65 ммоль) охлаждали на -40°C бане. Газообразный аммиак медленно конденсировали через холодный палец в реакционную смесь в течение 15-20 мин. Через 20 мин добавляли дополнительное количество (3R,5R,6S)-трет-бутил-2-оксо-5,6-дифенил-3-(4,4,4-трифторбутил)морфолин-4-карбоксилата, 99a (700 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (0,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и жидкий аммиак оставляли выпариваться при перемешивании в течение ночи. Полученный остаток обрабатывали ТГФ (50 мл) и водой (50 мл) и перемешивали до растворения всех твердых веществ. Добавляли насыщенный водн. раствор хлорида аммония (50 мл) с последующим добавлением 1N NaOH с доведением pH до основного. Реакционную смесь промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и затем pH водного слоя был доведен с помощью 1N HCl до \sim pH 4. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Затем объединенные органические вещества промывали хлоридом аммония (50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 99b.

Синтез (R)-метил-2-амино-6,6,6-трифторгексаноата (99c). Соединение 99b (230 мг, 0,81 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и MeOH (1 мл). Раствор 2 М (триметилсилил)диазометана, 2 М раствор в гексанах (0,6 мл, 1,2 ммоль), добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин и затем добавляли 2 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 90 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с ДХМ (20 мл×2) с получением 99c в виде соли ТФУ.



Синтез (R)-метил-2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6,6,6-трифторгексаноата (99d). 99d синтезировали образом, аналогичным соединению 63В, заменяя 63А на ТФУ соль (R)-метил-2-амино-6,6,6-трифторгексаноата 99c (100 мг, 0,75 ммоль), с получением 99d. MS (m/z) 494,2 [M+H]⁺; t_R=0,95 мин.

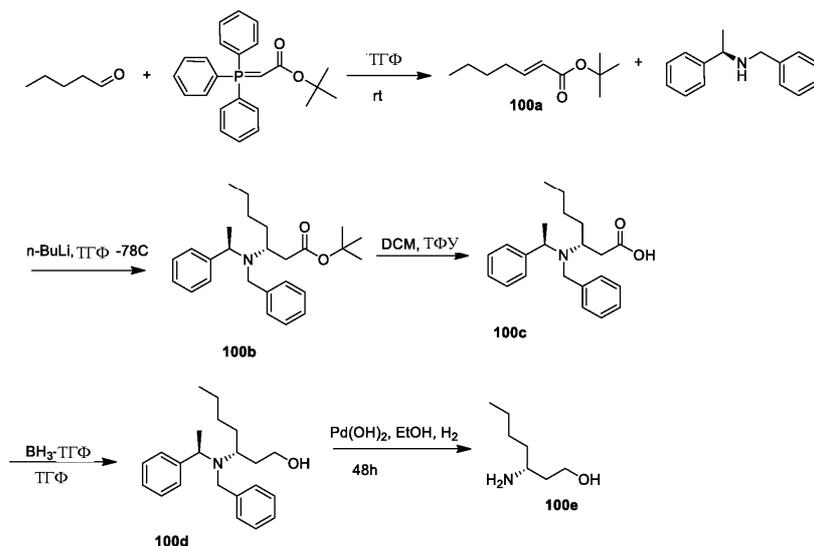
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6,6,6-трифторгексан-1-ола (99e). Соединение 99d (100 мг, 0,2 ммоль) обрабатывали ТГФ (15 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К указанному раствору добавляли 1 М LiAlH₄ в ТГФ (0,61 мл, 0,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C. После завершения реакцию смесь разбавляли в EtOAc/H₂O и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические вещества затем промывали водн. хлоридом аммония (50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 99e. ЖХМС (m/z) 466,1 [M+H]⁺. t_R=1,14 мин.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-6,6,6-трифторгексан-1-ола (99). Соединение 99e (75 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. ТФУ удаляли при пониженном давлении и добавляли MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем фильтровали. Элюент удаляли в вакууме и остаток обрабатывали MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с MeOH (10 мл×3) и полученный остаток сушили под высоким вакуумом с получением соединения 99 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,65 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,56 (ddt, J=10,9, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 3,75 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,40-2,07 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,66 (dddd, J=19,0, 16,1, 8,7, 5,9 Гц, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -68,49 (t, J=11,0 Гц), -77,91. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₃H₁₆F₃N₅O: 315,29; обнаружено: 316,2; t_R=0,82 мин.

Пример 100



Синтез (E)-трет-бутил-гепт-2-еноата (100a). К раствору валерианового альдегида (2,82 мл, 26,57 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (10 г, 26,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт. Затем растворители удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат концентрировали в

вакууме и остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 100a.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 6,85 (dt, $J=15,5, 7,0$ Гц, 1H), 5,73 (dt, $J=15,6, 1,6$ Гц, 1H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,52-1,25 (m, 13H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Синтез (R)-трет-бутил-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептаноата (100b). 2,5 М Бутиллития (2,5 М в гексанах, 14,33 мл) добавляли к перемешанному раствору (R)-(+)-N-бензил-альфа-метилбензиламина (7,99 мл, 38,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем 100a (4,4 г, 23,88 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли к реакционной смеси. Затем реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (100 мл) и оставляли нагреваться до кт. EtOAc (200 мл) и добавляли воду (100 мл), и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 100b.

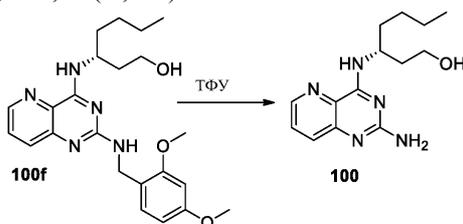
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,36-7,10 (m, 8H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,50 (d, $J=15,0$ Гц, 1H), 3,24 (tt, $J=9,4, 4,2$ Гц, 1H), 2,04 (dd, $J=14,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,89 (dd, $J=14,4, 9,4$ Гц, 1H), 1,57-1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 8H), 1,33-1,12 (m, 7H), 0,87 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез (R)-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептановой кислоты (100c). (R)-трет-бутил-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептаноата 100b (6,4 г, 16,18 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) и обрабатывали ТФУ (20 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение 24 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 100c. ЖХМС (m/z) 340,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,94$ мин.

Синтез (R)-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептан-1-ола (100d). (R)-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептановую кислоту 100c (5,5 г, 16,2 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл) в атмосфере аргона и медленно добавляли 1М боран-тетрагидрофуран в ТГФ (64,81 мл, 64,81 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение нескольких часов при кт. MeOH медленно добавляли для гашения реакционной смеси и смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 20 мин. Добавляли $\sim 2\text{N}$ раствор HCl (водн) (14 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в ДХМ (100 мл) и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали ДХМ (25 мл). Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтого масла, которое подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя ДХМ-MeOH с получением 100d. MS (m/z) 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,82$ мин.

Синтез (R)-3-аминогептан-1-ола (100e). (R)-3-(бензил((S)-1-фенилэтил)амино)гептан-1-ол 100d (0,78 г, 2,4 ммоль) обрабатывали EtOH (25 мл) и 20% Pd(OH) $_2$ /C (300 мг, 0,43 ммоль). Реакционный сосуд продували $3 \times$ газообразным H_2 и затем оставляли перемешиваться в течение 2 дней в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением 100e.

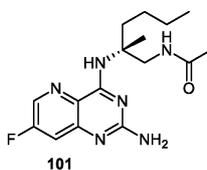
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,90-3,68 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,39 (h, $J=4,5, 4,0$ Гц, 4H), 1,03-0,86 (m, 3H).



Синтез (R)-3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-1-ола (100). 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (100 мг, 0,5 ммоль) подвергали взаимодействию с 100e (65,6 мг, 0,5 ммоль) с последующим добавлением 2,4-диметоксибензиламина (150,21 мкл, 1 ммоль), как описано для синтеза 59В из 59А, с получением 100f. Соединение 100f затем подвергали воздействию ТФУ (3 мл) в течение 1 ч, как описано в получении соединения 59 из 59В, с получением 100 в виде соли ТФУ. MS (m/z) 276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,64$ мин; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,63 (dd, $J=4,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,64 (tt, $J=7,9, 5,6$ Гц, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 4H), 0,97-0,82 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,56.

Пример 101



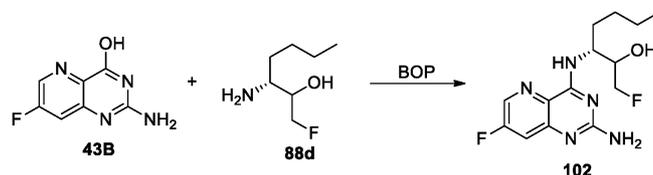
Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексил)ацетамида (101). Соединение 101 получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 84, с использовани-

ем 2,4-дихлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидина 84E (30 мг, 0,14 ммоль) и последующего взаимодействия с гидрохлоридом (R)-N-(2-амино-2-метилгексил)ацетамида 61E (28,72 мг, 0,14 ммоль), с последующим взаимодействием с 2,4-диметоксибензиламином (82,69 мкл, 0,55 ммоль). Полученный продукт затем подвергли обработке ТФУ, как описано при получении 84 из 84G, с получением 101 в виде соли ТФУ. MS (m/z) 335,2 [M+H]⁺; t_R=0,64 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (t, J=2,9 Гц, 2H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,51 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,26-2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,45-1,27 (m, 4H), 0,99-0,80 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -78,04, -118,27 (d, J=8,8 Гц).

Пример 102

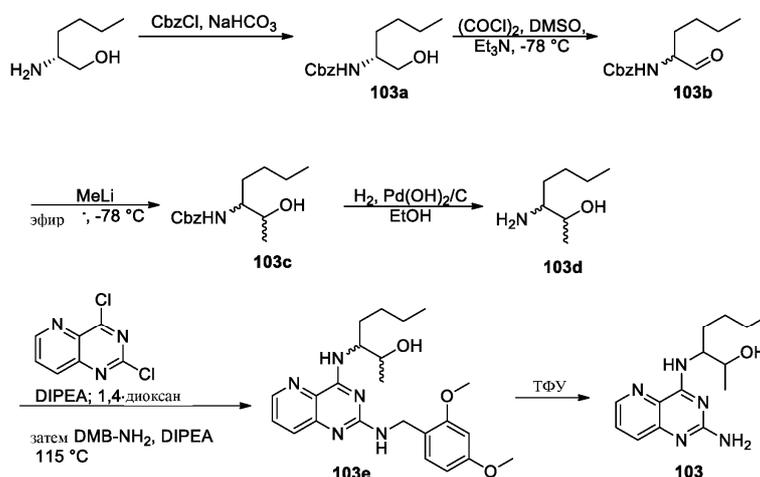


Синтез (3R)-3-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-1-фторгексан-2-ола (102). Раствор соединения 43B (131,5 мг, 0,730 ммоль), соединения 88d (212,2 мг, 1,415 ммоль) и BOP (392,7 мг, 0,888 ммоль) в ДМФА (7 мл) перемешивали при кт при добавлении DBU (0,33 мл, 2,209 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 17,5 ч, разбавляли водой (7 мл) и затем смесь фильтровали. Фильтрат подвергли препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) и фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно подвергли препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин), и объединенные фракции продукта концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×4) и сушили с получением соединения 102 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (d, J=9,6 Гц, 0H), 8,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,39 -4,26 (m, 1H), 4,03 (dddd, J=16,5, 6,0, 4,9, 3,2 Гц, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,49-1,28 (m, 4H), 0,98-0,83 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,71, -117,85 (d, J=8,3 Гц), -231,37 (td, J=47,3, 16,5 Гц). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₀F₂N₅O: 312,16; обнаружено: 312,16; t_R=0,70 мин.

Пример 103



Синтез (R)-бензил (1-гидрогексан-2-ил)карбамата (103a). Раствор (R)-2-аминогексан-1-ола (1,853 г, 15,81 ммоль) и бикарбоната натрия (1961,6 мг, 31,63 ммоль) в воде (80 мл) перемешивали при кт и добавляли бензилхлорформат (2,7 мл, 95% чистота, 18,98 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при кт, смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×1, 80 мл×2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением 103a.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,44-7,18 (m, 5H), 6,75 (d, J=8,7 Гц, 0H), 5,07 (d, J=2,2 Гц, 2H), 3,57 (dt, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,58 (dq, J=14,0, 8,4, 6,4 Гц, 1H), 1,35 (dq, J=14,3, 7,4, 6,4 Гц, 5H), 0,91 (t, J=5,6 Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; обнаружено: 251,80; t_R=0,90 мин.

Синтез бензил (1-оксогексан-2-ил)карбамата (103b). К перемешанному раствору оксалилхлорида (0,125 мл, 1,432 ммоль) в ДХМ (10 мл), охлажденному до -78 °C на бане, добавляли ДМСО (0,203 мл, 2,865 ммоль) в ДХМ (2 мл) в течение 8 мин. Через 15 мин раствор соединения 103a (300 мг, 1,194 ммоль)

в ДХМ (4 мл) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. и затем добавляли триэтиламин (0,832 мл, 5,968 ммоль) при интенсивном перемешивании. Полученную смесь оставляли нагреваться до кт, разбавляли ДХМ (20 мл), промывали водой (30 мл \times 3), соевым раствором (20 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением 103b.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,41 (d, $J=80,7$ Гц, 0H), 7,51-7,06 (m, 5H), 5,08 (d, $J=2,1$ Гц, 2H), 4,43 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,57 (dd, $J=9,8, 5,1$ Гц, 1H), 1,65 (dd, $J=11,3, 6,7$ Гц, 1H), 1,46-1,20 (m, 5H), 0,90 (t, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 250,14; обнаружено: 249,83; $t_{\text{R}}=0,93$ мин.

Синтез бензил (2-гидроксигептан-3-ил)карбамата (103c). К раствору соединения 103b (277,0 мг, 1,111 ммоль), растворенного в диэтиловом эфире (10 мл) и охлажденного до -78°C , по каплям добавляли 1,57 М метиллитий в диэтиловом эфире (1,557 мл, 2,444 ммоль). Через 10 мин насыщенный хлорид аммония (10 мл) добавляли к реакционной смеси и полученную смесь оставляли нагреваться до кт в течение 45 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3), объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 103c в виде смеси 4 диастереомеров.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,44-7,19 (m, 5H), 5,08 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 3,83-3,57 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 1,76-1,41 (m, 2H), 1,43-1,24 (m, 6H), 1,12 (dd, $J=9,4, 6,4$ Гц, 3H), 0,90 (dd, $J=7,9, 4,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 266,18; обнаружено: 265,81; $t_{\text{R}}=0,93$ мин.

Синтез 3-аминогептан-2-ола (103d). Соединение 103c (59,6 мг, 0,225 ммоль) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на угле (15,2 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и перемешивали в атмосфере H_2 . Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и удаленное твердое вещество промывали EtOH (10 мл). Фильтрат и промывку концентрировали при пониженном давлении и неочищенное соединение, 103d, использовали без дополнительной очистки. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{NO}$: 132,14; обнаружено: 131,91; $t_{\text{R}}=0,37$ мин.

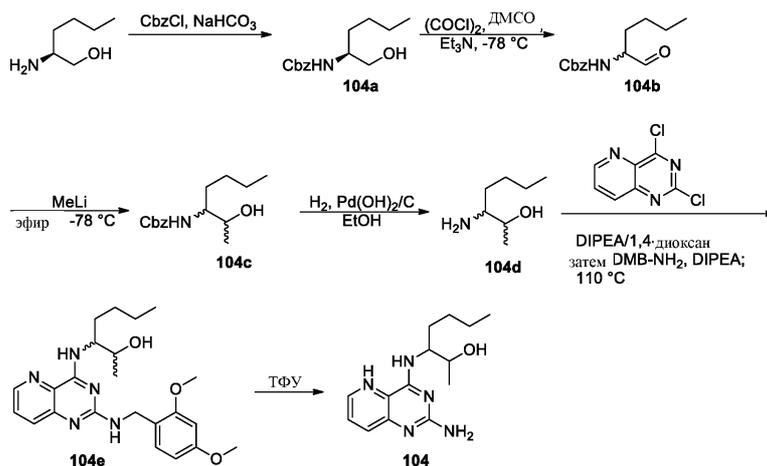
Синтез 3-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (103e). К раствору соединения 103d (29,5 мг, 0,225 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (37,4 мг, 0,187 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (0,05 мл, 0,281 ммоль). Через 20 мин добавляли дополнительное количество N,N -диизопропилэтиламина (0,080 мл, 0,449 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (0,10 мл, 0,674 ммоль) и полученную смесь нагревали при 115°C бане в течение 7 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (25 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (25 мл \times 2), сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 103e.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,31 (dt, $J=4,3, 1,0$ Гц, 0,85H), 8,05 (s, 0,15H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,48-6,38 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 2H), 4,35-4,21 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,83 (два s, 3H), 3,76 (два s, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,90-1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 1,16 (m, 3H), 0,97-0,78 (m, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$: 426,25; обнаружено: 426,17; $t_{\text{R}}=1,00$ мин.

Синтез 3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (103). Соединение 103e (17,4 мг, 40,9 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при кт и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в ДМФА-воде (1:1, 5 мл) и фильтровали через целит/мембранный фильтр. Фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3) и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 103 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dt, $J=4,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,5, 4,4, 1,5$ Гц, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,99 (tq, $J=6,5, 3,5$ Гц, 0,5H), 3,94 (dd, $J=6,6, 5,5$ Гц, 0,5H), 1,95-1,82 (m, 0,5H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 0,5H), 1,48-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 1,5H), 1,19 (d, $J=6,4$ Гц, 1,5H), 0,89 (два d, $J=6,9$, Гц каждый, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$: 276,18; обнаружено: 276,15; $t_{\text{R}}=0,68$ мин.

Пример 104



Синтез (S)-бензил (1-гидроксигексан-2-ил)карбамата (104a). К смеси (S)-2-аминогексан-1-ола (504,4 мг, 4,30 ммоль) и бикарбоната натрия (533,9 мг, 8,61 ммоль) в воде (20 мл) добавляли бензилхлорформат (0,74 мл, 95% чистота, 5,17 ммоль). Полученную смесь интенсивно перемешивали при кт в течение ночи. Твердое вещество растворяли EtOAc (75 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (75 мл ×2). Органические экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белых твердых веществ. Твердые вещества подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 104a.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,42-7,22 (m, 5H), 5,07 (d, J=2,1 Гц, 2H), 3,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,48 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,59 (d, J=10,8 Гц, 1H), 1,34 (td, J=15,4, 11,8, 7,3 Гц, 6H), 0,91 (t, J=6,0 Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₂NO₃: 252,16; обнаружено: 251,78; t_R=0,88 мин.

Синтез бензил (1-оксогексан-2-ил)карбамата (104b). К перемешанному раствору оксалилхлорида (0,052 мл, 0,602 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при -78°C добавляли ДМСО (0,086 мл, 1,205 ммоль) в ДХМ (2 мл) в течение 8 мин. Через 15 мин раствор соединения 104a (108,1 мг, 0,430 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем добавляли триэтиламин (0,174 мл, 1,248 ммоль) при интенсивном перемешивании. Полученную смесь оставляли нагреваться до кт в течение 45 мин. Смесь разбавляли ДХМ (30 мл), промывали водой (30 мл ×3), соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 104b. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₀NO₃: 250,14; обнаружено: 249,79; t_R=0,91 мин.

Синтез бензил-(2-гидроксигептан-3-ил)карбамата (104c). К раствору соединения 104b (107,3 мг, 0,430 ммоль), растворенному в диэтиловом эфире (4 мл) и охлажденному до -78°C, по каплям добавляли 1,57 М метиллитий в диэтиловом эфире (0,685 мл, 1,076 ммоль). Через 10 мин насыщенный водн. хлорид аммония (7 мл) добавляли к реакционной смеси и полученную смесь оставляли нагреваться до кт в течение 45 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (25 мл ×2) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% EtOAc в гексанах, с получением соединения 104c в виде смеси 4 диастереомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,42-7,20 (m, 5H), 6,63 (dd, J=102,5, 9,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=3,3 Гц, 2H), 3,80-3,54 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,75-1,42 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 5H), 1,12 (dd, J=9,3, 6,4 Гц, 3H), 0,90 (d, J=3,5 Гц, 3H). ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₂₄NO₃: 266,18; обнаружено: 265,81; t_R=1,06 мин.

[Синтез 3-аминогептан-2-ола (104d) Соединение 104c (71,68 мг, 0,270 ммоль) и 20% Pd(OH)₂ на угле (19 мг) растворяли в EtOH (2 мл) и перемешивали в атмосфере H₂. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и удаленные твердые вещества промывали EtOH (5 мл). Фильтрат и промывки концентрировали при пониженном давлении с получением 104d, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₇H₁₈NO: 132,14; обнаружено: 131,91; t_R=0,51 мин.

Синтез 3-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (104e). К раствору соединения 104d (35,45 мг, 0,270 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (5,02 мг, 0,225 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,338 ммоль). Через 20 мин добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,096 мл, 0,540 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (0,120 мл, 0,811 ммоль) и полученную смесь нагревали при 115°C бане в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой (30 мл), и экстрагировали ДХМ (20 мл ×2). Органические экстракты объединяли, промывали водой (30 мл ×2), соевым раствором (25 мл), сушили

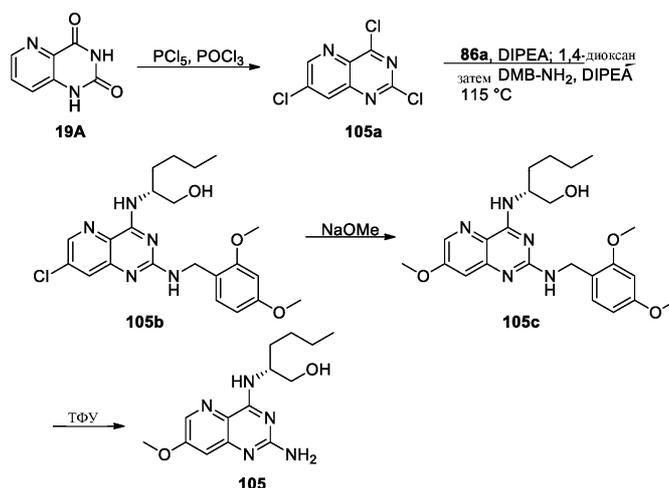
над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 104e.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,31 (ddd, $J=4,2, 1,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 7,25-7,08 (m, 1H), 6,60-6,37 (m, 2H), 4,84 (s, 3H), 4,54 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, $J=10,3$ Гц, 3H), 3,79-3,73 (m, 3H), 1,88-1,52 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H), 1,23-1,12 (m, 3H), 0,86 (td, $J=7,0, 2,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{34}N_5O_3$: 426,25; обнаружено: 426,19; $t_R=0,97$ мин.

Синтез 3-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гептан-2-ола (104). Соединение 104e (27,3 мг, 64,2 мкмоль) растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток обрабатывали ДМФА-воде (1:1, 5 мл). Нерастворимое вещество удаляли посредством фильтрования через Целит/мембранный фильтр и фильтрат подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10 μ C18 110A, AXIA; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении, совместно выпаривали с метанолом (10 мл \times 3) и сушили в вакууме в течение ночи с получением 104 в виде соли ТФУ.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,64 (dt, $J=4,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,77 (ddd, $J=8,5, 4,4, 1,5$ Гц, 1H), 4,46-4,40 (m, 0,5H), 4,37 (m, 1H), 4,00 (m, 0,5H), 3,97-3,88 (m, 0,5H), 1,88 (m, 0,5H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 0,5H), 1,48-1,25 (m, 4H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 1,5H), 1,19 (d, $J=6,4$ Гц, 1,5H), 0,89 (два t, $J=6,8$ Гц каждый, 3H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{14}H_{22}N_5O$: 276,18; обнаружено: 276,15; $t_R=0,68$ мин.

Пример 105



Синтез 2,4,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (105a). Смесь пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона 19A (поставляемого Astatech, Inc., 2,00 г, 12,26 ммоль), пентахлорида фосфора (15,32 г, 73,56 ммоль) и оксихлорида фосфора (22,86 мл, 245,20 ммоль) в герметично закрытой толстостенной реакционной пробирке перемешивали при 160°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в ДХМ (100 мл). Органический раствор промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением соединения 105a.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,02 (d, $J=2,2$ Гц, 21H), 8,29 (d, $J=2,2$ Гц, 21H). ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $t_R=0,86$ мин.

Синтез (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (105b). К раствору соединения 105a (336 мг, 1,066 ммоль) и (R)-2-аминогексан-1-ола 86a (137,5 мг, 1,173 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,292 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин и затем добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,38 мл, 2,132 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (0,473 мл, 3,198 ммоль). Полученную смесь нагревали при 115°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл). Органические экстракты промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением соединения 105b. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{29}ClN_5O_3$: 446,20; обнаружено: 446,23, $t_R=0,80$ мин.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (105c). К раствору соединения 105b (50 мг, 0,113 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли метоксид натрия (25 мас.%, 0,064 мл, 0,280 ммоль) в микроволновом флаконе. Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 45 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали

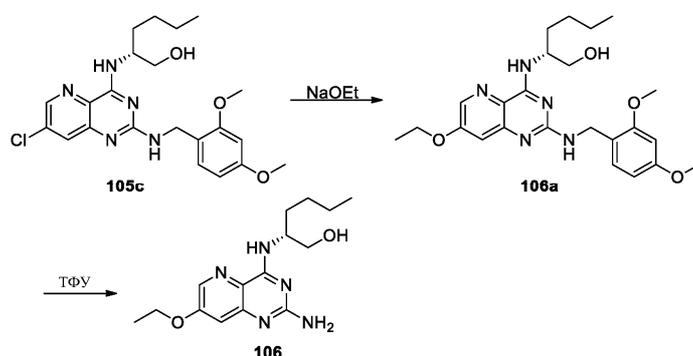
в вакууме и остаток растворяли в метаноле (2 мл) и метоксиде натрия (25 мас.%, 0,2 мл, 0,874 ммоль). Полученную смесь нагревали при 150°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл×2). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным хлоридом аммония (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 105с. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₂N₅O₄: 442,25; обнаружено: 442,23; t_R=0,82 мин.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (105). Соединение 105с растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 5% водн. ацетонитрил - 50% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и сушили под вакуумом с получением соединения 105 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,32 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,77-3,60 (m, 3H), 1,72 (dtd, J=14,7, 8,5, 8,0, 5,4 Гц, 2H), 1,51-1,22 (m, 5H), 1,00-0,80 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,51. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₂N₅O₂: 292,18; обнаружено: 292,19; t_R=0,45 мин.

Пример 106



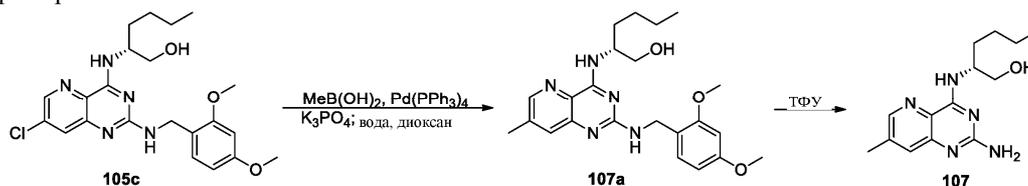
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (106a). К раствору соединения 105с (40 мг, 0,090 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли этоксид натрия (21 мас.%, 0,335 мл, 0,897 ммоль) в микроволновом флаконе. Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 45 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем остаток растворяли в воде (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 106a. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₃₄N₅O₄: 456,26; обнаружено: 456,23; t_R=0,76 мин.

Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (106). Соединение 106a растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин. и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 5% водн. ацетонитрил - 50% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и затем сушили под высоким вакуумом с получением соединения 106 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,02 (q, J=7,0 Гц, 3H), 3,55 (d, J=4,9 Гц, 3H), 1,33 (t, J=7,0 Гц, 4H), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,91 -0,63 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,50. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₂₄N₅O₂: 306,19; обнаружено: 306,20; t_R=0,51 мин.

Пример 107



Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (107a). Смесь соединения 105с (35 мг, 0,078 ммоль), метилбороновой кислоты (18,8 мг, 0,314 ммоль), ортофосфата калия (50,0 мг, 0,235 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (18,14 мг, 0,016 ммоль) в воде (2 мл) и диоксане (2 мл) перемешивали при 150°C в течение 45 мин в мик-

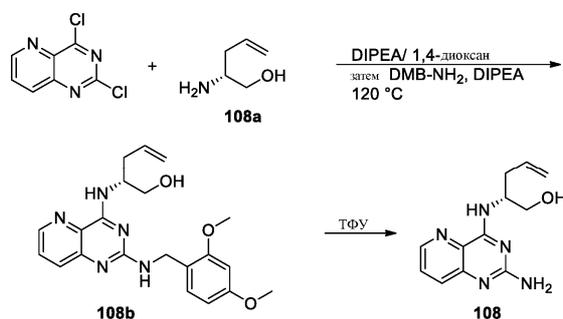
роволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 107a. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₃₂N₅O₃: 292,18; обнаружено: 426,22; t_R=0,70 мин.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (107). Соединение 107a растворяли в ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и концентрированном гидроксиде аммония (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин при 50°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 5% водн. ацетонитрил - 50% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3) и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 107 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53-8,46 (m, 1H), 7,62 (tt, J=1,9, 1,0 Гц, 1H), 4,51 (dtd, J=9,0, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,51 (d, J=2,2 Гц, 3H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 4H), 0,98-0,86 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,52. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₂N₅O: 276,18; обнаружено: 276,16; t_R=0,50 мин.

Пример 108



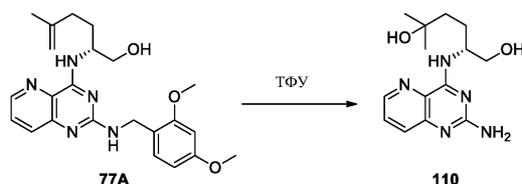
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пент-4-ен-1-ола (108b). К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (50 мг, 0,250 ммоль) и гидрохлорида (R)-2-аминопент-4-ен-1-ола 108a (26,6 мг, 0,280 ммоль, Chiralix B.V., Netherland) в диоксане (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,500 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и затем добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,09 мл, 0,500 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламина (0,403 мл, 2,727 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл×3). Органические экстракты промывали водой (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 108b. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₆N₅O₃: 396,20; обнаружено: 396,14, t_R=0,69 мин.

Синтез (R)-2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)пент-4-ен-1-ола (108). Соединение 108b (99 мг) растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с MeOH (10 мл). Полученный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A, AXIA; градиент 5% водн. ацетонитрил - 50% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта концентрировали в вакууме, совместно выпаривали с метанолом (10 мл×3), и сушили под высоким вакуумом с получением соединения 108 в виде соли ТФУ.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,64 (dd, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 7,89-7,65 (m, 2H), 6,02-5,70 (m, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 3,76 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,68-2,35 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,49. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₆N₅O: 246,14; обнаружено: 246,09, t_R=0,45 мин.

Пример 110



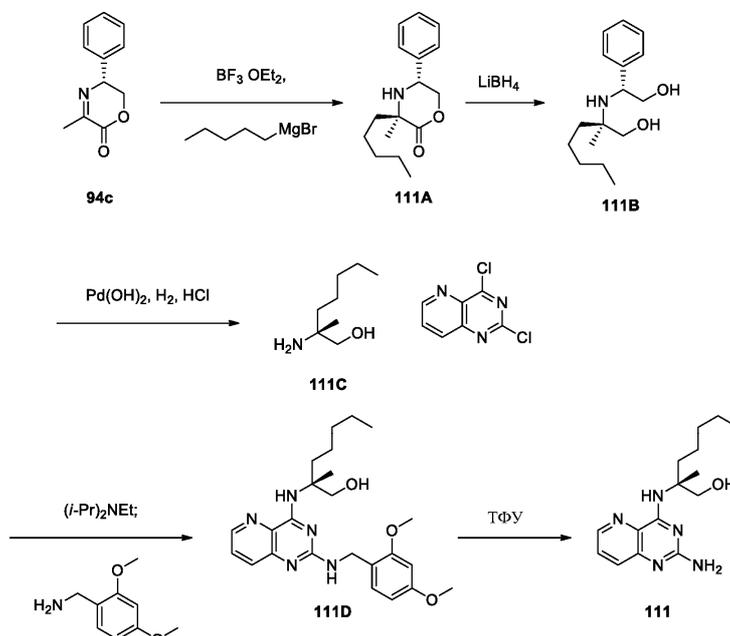
Синтез (R)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептан-1-ола (110). К 77A (40 мг, 0,09 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с

получением 110 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 292,12 [M+H]⁺; t_R=0,50 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,61-4,34 (m, 1H), 3,76 (d, J=5,3 Гц, 2H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,52.

Пример 111



Синтез (3R,5R)-3-метил-3-пентил-5-фенилморфолин-2-она (111A). К раствору 94с (2 г, 10,57 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°С добавляли 2 М диэтилоэфират трифторида бора в ТГФ (2,76 мл, 22,39 ммоль, 2,1 экв.) в течение 10 мин. Через 90 мин медленно добавляли 2М раствор хлорида пентилмагния в ТГФ (11,19 мл, 22,38 ммоль, 2,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем гасили насыщ. NH₄Cl (200 мл). Смесь оставляли нагреваться до кт и затем разбавляли водой (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×300 мл) и объединенные экстракты промывали водой (3×500 мл), соевым раствором (300 мл), сушили над NaSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 111A. ЖХМС (m/z): 262,06 [M+H]⁺; t_R=1,14 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-(((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-2-метилгептан-1-ола (111B). К раствору 111A (1,65 г, 6,31 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°С добавляли 2 М борогидрид лития в ТГФ (6,35 мл, 12,7 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Затем смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (500 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 111B, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 266,05 [M+H]⁺; t_R=0,64 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-амино-2-метилгептан-1-ола (111C). К раствору 111B (1,66 г, 6,25 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20% мас.%, 0,92 г) и 4 М HCl в диоксане (2,37 мл, 9,50 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 70°С в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 111C, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 145,95 [M+H]⁺; t_R=0,57 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-(((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептан-1-ола (111D). К 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидину (118,89 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли 111C (135 мг, 0,74 ммоль, 1,25 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,78 мл, 4,46 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение ночи. Добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,27 мл, 1,85 ммоль, 3,1 экв.) и смесь нагревали до 100°С в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным NH₄Cl (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 111D. ЖХМС (m/z): 440,30 [M+H]⁺; t_R=0,93 мин на ЖХ/МС Способ А.

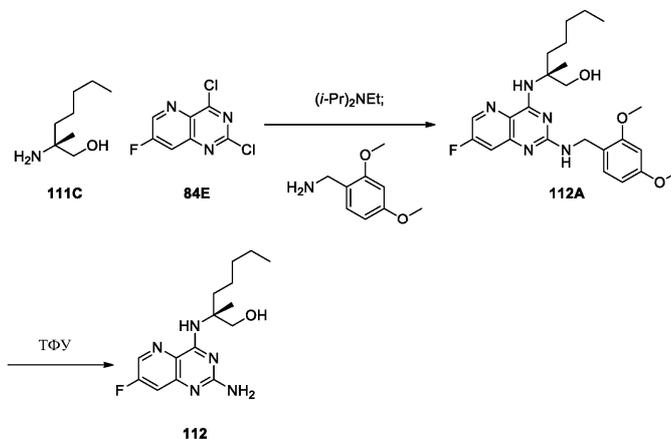
Синтез (R)-2-(((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептан-1-ола (111). К 111D (155 мг, 0,35 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 111

в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 290,15 $[M+H]^+$; $t_R=0,72$ мин на ЖХ/МС Способ А.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,63 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,77 (dd, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,98 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,92 (tt, $J=11,1, 4,9$ Гц, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,42-1,28 (m, 7H), 0,93-0,85 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,58.

Пример 112



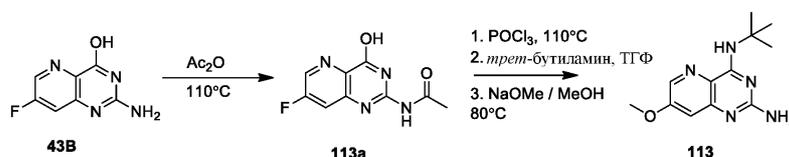
Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептан-1-ола (112A). К раствору 84E (119,98 мг, 0,55 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 111C (125 мг, 0,69 ммоль, 1,25 экв.) и N,N -диизопропилэтиламин (0,72 мл, 4,13 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли 2,4-диметоксибензиламин (0,2 мл, 1,38 ммоль, 2,5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), насыщ. NH_4Cl (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 112A. ЖХМС (m/z): 458,26 $[M+H]^+$; $t_R=1,00$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептан-1-ола (112). К 112A (105 мг, 0,23 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 112 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 308,14 $[M+H]^+$; $t_R=0,75$ мин на ЖХ/МС Способ А.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62 (ddd, $J=8,7, 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,70 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,41-1,28 (m, 7H), 0,93-0,84 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,56, -118,19 (dd, $J=8,7, 4,2$ Гц).

Пример 113



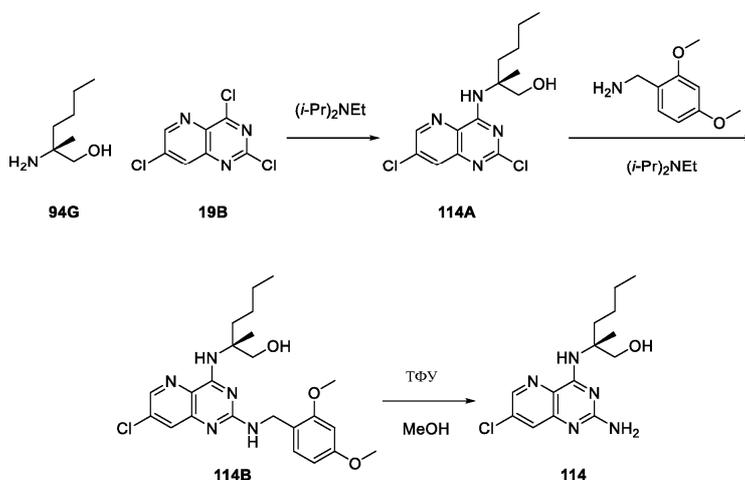
Синтез N-(7-фтор-4-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (113a). Уксусный ангидрид охлаждали до 0°C в атмосфере азота и добавляли 2-амино-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол 43B (200 мг, 1,11 ммоль; поставляемый Medicilon, Shanghai). Затем реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ (20 мл) и твердые вещества удаляли фильтрованием и сушили на воздухе с получением соединения 113a в виде твердого вещества. ЖХМС-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_9H_7FN_4O_2$: 223,06; обнаружено: 222,96; $t_R=0,58$ мин.

Синтез N^4 -(трет-бутил)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (113). 113a суспендировали в $POCl_3$ (5 мл) и нагревали до 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и $POCl_3$ удаляли при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали с толуолом (15 мл) и затем обрабатывали ТГФ (5 мл). Добавляли трет-бутиламин (70 мкл, 0,66 ммоль) и смесь перемешивали при кт в течение 15 мин. 25% Добавляли метоксид натрия в метаноле (100 мкл, 0,45 ммоль) и реакционную смесь нагревали в герметичном сосуде при 80°C. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до кт и непосредственно подвергали препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 10% водн. ацетонитрил - 70% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин). Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением 113 в виде соли ТФУ.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,30 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,61 (s, 9H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -77,51. ЖХМС-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: 248,14; обнаружено: 248,09; $t_{\text{R}}=0,81$ мин.

Пример 114



Синтез (R)-2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (114A). К раствору 94G (75 мг, 0,30 ммоль) и 19B (51 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,90 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 23 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (0-75%), с получением 114A. ЖХМС (m/z): 329,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,27$ мин на ЖХ/МС Способ А.

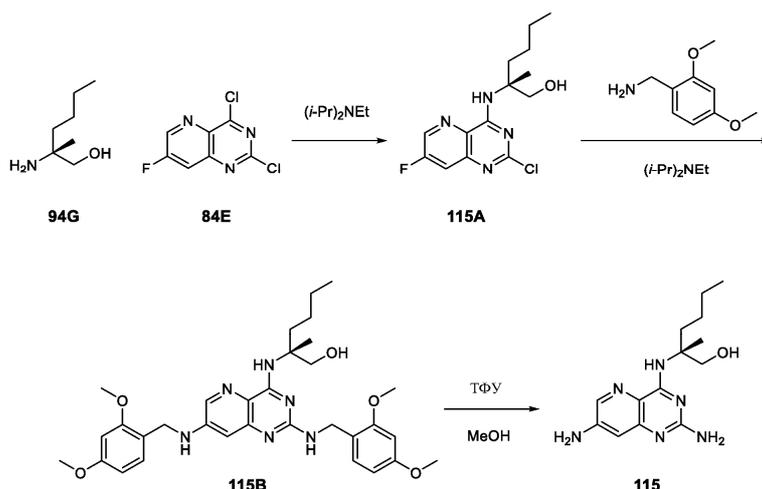
Синтез (R)-2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (114B). К раствору 114A в ТГФ (5 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,90 ммоль) с последующим добавлением 2,4-диметоксибензиламина (0,25 мл, 1,5 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (15-100%), с получением 114B. ЖХМС (m/z): 460,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,94$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (114). К 114B (11 мг, 0,02 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (3×20 мл). Остаток суспендировали в MeOH (20 мл) и фильтровали. После перемешивания в течение ночи, раствор концентрировали в вакууме с получением 114 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 310,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,98$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,59 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,10 (ddd, $J=13,9, 10,9, 5,0$ Гц, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (qt, $J=6,8, 2,8$ Гц, 4H), 0,95-0,88 (m, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,61.

Пример 115



Синтез (R)-2-((2-хлор-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (115A). К раствору 94G (55 мг, 0,30 ммоль) и 84E (65 мг, .30 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,90 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc, с получением 115A. ЖХМС (m/z): 313,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=1,19$ мин на ЖХ/МС Способ А.

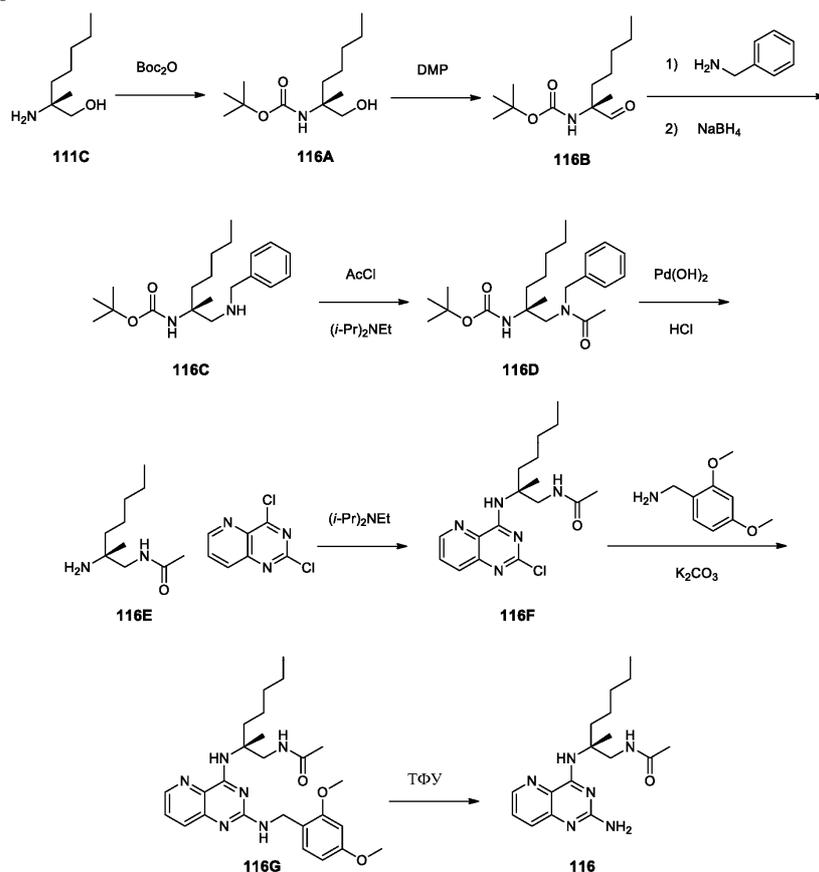
Синтез (R)-2-((2,7-бис((2,4-диметоксibenзил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (115B). К раствору 115A в ТГФ (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,90 ммоль), с последующим добавлением 2,4-диметоксibenзиламина (0,25 мл, 1,5 ммоль). После перемешивания при 140°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (0-100%), с получением 115B. ЖХМС (m/z): 444,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,90$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-2-((2,7-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ола (115). К 115B (14 мг, 0,02 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (3×20 мл). Остаток суспендировали в MeOH (20 мл) и фильтровали. После перемешивания в течение ночи, раствор концентрировали в вакууме с получением 115 в виде бис-ТФУ соли. ЖХМС (m/z): 291,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}=0,93$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,69 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,94 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,69 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,06 (ddd, J=13,4, 11,0, 5,0 Гц, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (td, J=7,4, 4,2 Гц, 4H), 0,92 (t, J=7,0 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол- d_4) δ -77,58.

Пример 116



Синтез трет-бутил-(R)-(1-гидрокси-2-метилгептан-2-ил)карбамата (116A). К 111C (315 мг, 2,17 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 1 М водный NaOH (2,2 мл), с последующим добавлением DIPEA (1,7 мл, 9,76 ммоль) и Boc_2O (2,17 г, 9,94 ммоль). Через 18 ч смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, снабженной ELSD, с использованием гексан- EtOAc (0-50%), с получением 116A. ЖХМС (m/z): 245,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,15$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез трет-бутил-(R)-(2-метил-1-оксогептан-2-ил)карбамата (116B). К раствору 116A (378 мг, 1,54 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (981 г, 2,31 ммоль). Через 90 мин реакционную смесь гасили насыщ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{водн})$ (20 мл). Слои отделяли и водный экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, снабженной ELSD, с использованием гексан- EtOAc (0-50%), с получением 116B. ЖХМС (m/z): 143,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,23$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез трет-бутил-(R)-(1-(бензиламино)-2-метилгептан-2-ил)карбамата (116C). К раствору 116B (351 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли бензиламин (0,16 мл, 1,44 ммоль). Через 18 ч боргидрид натрия (91 мг, 2,17 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Через 90 мин смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (25 мл), промывали 1 М $\text{NaOH}(\text{водн})$ (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 116C, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 335,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,95$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез трет-бутил-(R)-(1-(N-бензилацетида)-2-метилгептан-2-ил)карбамата (116D). К раствору 116C (519 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (0,54 мл, 3,10 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (0,17 мл, 2,33 ммоль). Через 60 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл), насыщ. $\text{NaHCO}_3(\text{водн})$ (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, снабженной ELSD, с использованием гексан- EtOAc (0-100%), с получением 116D. ЖХМС (m/z): 376,82 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,36$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-амино-2-метилгептил)ацетамида (116E). К раствору 116D (584 мг, 1,55 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли раствор HCl (0,78 мл, 3,10 ммоль, 4 М в 2,4-диоксане). Раствор затем продували Ag и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (441 мг) добавляли. Смесь продували H_2 и нагревали до 75°C . Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, продували Ag , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 116E (288 мг) в виде соли HCl . ЖХМС (m/z): 186,96 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=0,52$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (116F). К раствору 116E (50 мг, 0,22 ммоль) и 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (45 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,67 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (0-100%), с получением 116F. ЖХМС (m/z): 350,06 [M+H]⁺; t_R=1,09 мин на ЖХ/МС Способ А.

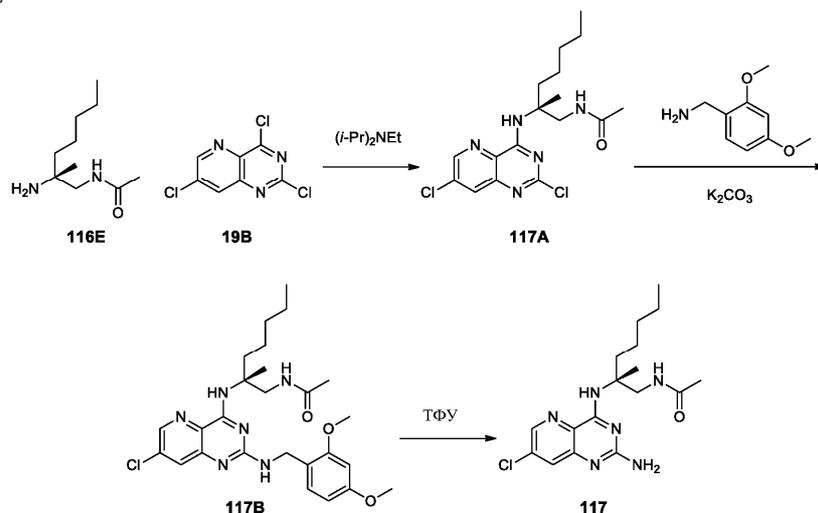
Синтез (R)-N-(2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (116G). К раствору 116F (58 мг, 0,17 ммоль) в 2-МеТГФ (3 мл) добавляли карбонат калия (46 мг, 0,33 ммоль) с последующим добавлением 2,4-диметоксибензиламина (0,05 мл, 0,33 ммоль). После перемешивания при 85°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (20-100%), с получением 116G. ЖХМС (m/z): 481,27 [M+H]⁺; t_R=0,94 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (116). К 116G (53 мг, 0,11 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (3×20 мл). Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Раствор концентрировали в вакууме с получением 116 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 331,25 [M+H]⁺; t_R=0,72 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,63 (dd, J=4,4, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (ddd, J=8,5, 4,4, 1,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,56 (d, J=13,9 Гц, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41-1,30 (m, 6H), 0,88 (t, J=6,3 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,86.

Пример 117



Синтез (R)-N-(2-((2,7-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (117A). К раствору 116E (50 мг, 0,22 ммоль) и 19B (53 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,67 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (25 мл), промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (0-100%), с получением 117A. ЖХМС (m/z): 384,01 [M+H]⁺; t_R=1,77 мин на ЖХ/МС Способ А.

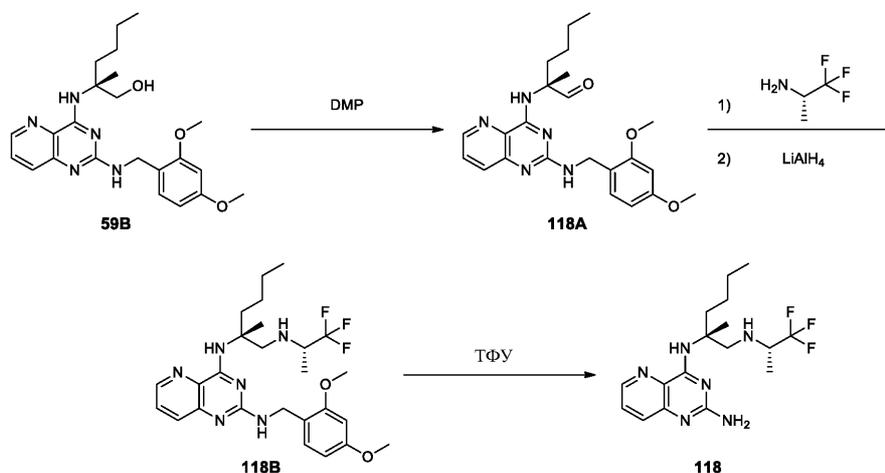
Синтез (R)-N-(2-((7-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (117B). К раствору 117A (33 мг, 0,09 ммоль) в 2-МеТГФ (3 мл) добавляли карбонат калия (24 мг, 0,17 ммоль), с последующим добавлением 2,4-диметоксибензиламина (0,05 мл, 0,17 ммоль). После перемешивания при 85°C в течение 18 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя гексанами-EtOAc (0-25%), затем EtOAc-MeOH (0-25%), с получением 117B. ЖХМС (m/z): 515,26 [M+H]⁺; t_R=1,06 мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез (R)-N-(2-((2-амино-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгептил)ацетамида (117). К 117B (38 мг, 0,07 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали с MeOH (3×20 мл). Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Раствор концентрировали в вакууме с получением 117 в виде соли ТФУ. ЖХМС (m/z): 632,22 [M+H]⁺; t_R=0,89 мин на ЖХ/МС Способ А.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,59 (dd, J=3,5, 2,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,93 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,51 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (dd, J=17,6, 5,4 Гц, 6H), 0,88 (t, J=6,4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ -77,80.

Пример 118



Синтез (R)-2-((2-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилгексаналя (118A). К раствору 59B (548 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (24 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (829 мг, 1,93 ммоль). Через 60 мин реакционную смесь гасили насыщ. Na₂S₂O₃(водн) (20 мл),

слои отделяли и водный экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (50 мл), насыщ. NaHCO_3 (водн) (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием гексан- EtOAc (25-100%), с последующим EtOAc-MeOH (0-20%), с получением 118А. ЖХМС (m/z): 424,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,04$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез N^2 -(2,4-диметоксибензил)- N^4 -((R)-2-метил-1-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)гексан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (118В). К раствору 118А (70 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли (S)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (39 мг, 0,33 ммоль, поставляемый Oakwood Chemical). Через 5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли ТГФ (2 мл) и добавляли раствор алюмогидрида лития (0,82 мл, 0,82 ммоль, 1 М в ТГФ). Через 30 мин реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 118В. ЖХМС (m/z): 521,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,26$ мин на ЖХ/МС Способ А.

Синтез N^4 -((R)-2-метил-1-(((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)гексан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (118). К 118В (66 мг, 0,13 ммоль) добавляли ТФУ (3 мл). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в 50% EtOH (водн) (6 мл) и фильтровали. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; градиент 20% водн. ацетонитрил - 60% водн. ацетонитрил с 0,1% ТФУ, в течение 20 мин) с получением 122 в виде бис-ТФУ соли. ЖХМС (m/z): 371,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R=1,14$ мин на ЖХ/МС Способ А.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,62 (dd, $J=4,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=8,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,75 (hept, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,17 (ddd, $J=13,6, 11,4, 4,6$ Гц, 1H), 1,95 (ddd, $J=16,1, 12,3, 4,1$ Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,40-1,26 (m, 4H), 0,92 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -76,47 (d, $J=7,1$ Гц), -77,87.

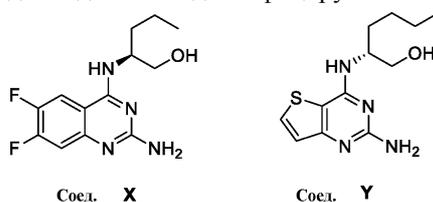
Если не указано иное, время удержания ЖХ/МС (t_R), описанной выше, измеряли с использованием метода ЖХ/МС Способа А.

Способ для ЖХ/МС ВЭЖХ (Способ А): ВЭЖХ ЖХ/МС хроматограммы получали с использованием ЖХ/МС системы Thermo Scientific LCQ, элюируя с помощью ВЭЖХ колонки Kinetex 2,6u C18 100 A, 5×30 мм, с использованием 1,85-минутного градиентного элюирования из 2% водн. ацетонитрил - 98% водн. ацетонитрил с 0,1% модификатора муравьиной кислоты.

Способ для ЖХ/МС ВЭЖХ (Способ В): ВЭЖХ ЖХ/МС хроматограммы получали с использованием ЖХ/МС системы Thermo Scientific LCQ, элюируя с помощью ВЭЖХ колонки Kinetex 2,6u C18 100 A, 5×30 мм, с использованием 2,85-минутного градиентного элюирования из 2% водн. ацетонитрил - 98% водн. ацетонитрил с 0,1% модификатора муравьиной кислоты.

Биологический пример 1 - анализы РВМС $\text{IFN}\alpha$, IL12-p40 и $\text{TNF}\alpha$.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, тестировали в соответствии с процедурой, описанной ниже. Кроме того, некоторые контрольные соединения были получены и протестированы совместно с соединениями согласно настоящему описанию. Например, соединение X получали способом, аналогичным описанному в публикации заявки РСТ № WO 2012/156498 (где соединение идентифицируется как соединение 72). Соединение Y получали способом, аналогичным описанному в публикации заявки РСТ № WO 2015/014815 (где соединение идентифицируется как соединение 6).



Соединения растворяли и хранили в ДМСО (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в концентрации 10 мМ.

Клетки и реагенты.

Криоконсервированные человеческие РВМС, выделенные из здоровых доноров, были приобретены у StemCell Technologies (Vancouver, Canada). Используемой культуральной средой была RPMI с L-глутамином (Mediatech, Manassas, VA), дополненная 10% фетальной бычьей сывороткой (Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT) и пенициллин-стрептомицином (Mediatech). 384-луночные планшеты, стандарты, буферы и реагенты для анализа человеческих $\text{TNF}\alpha$, IL12p40 и $\text{IFN}\alpha 2\alpha$ были получены от MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD).

Криоконсервированные человеческие РВМС (1×10^8 клеток/мл) оттаивали при 37°C и повторно суспендировали в 25 мл теплой клеточной культуральной среды. Клетки гранулировали при $200 \times g$ (Beckman Avanti J-E) в течение 5 мин и повторно суспендировали в 20 мл свежей культуральной среды. Клетки подсчитывали с использованием Cellometer (Nexcelcom Bioscience), доводили до 2×10^6 клеток и инкубировали в течение 2 ч в инкубаторе, установленном при 37°C , 5% CO_2 для восстановления после

криоконсервации. Соединения серийно разбавляли в ДМСО с кратностью 3,16 (полулогарифмическое разведение) для получения 10-точечного диапазона дозы. Используя пипетку Bravo, снабженную головкой для 384 лунок (Agilent), 0,4 мкл соединения переносили в каждую лунку 384-луночного черного планшета с прозрачным дном (Greiner Bio-One, Germany), содержащим 30 мкл клеточной культуральной среды. Восстановленные РВМС затем распределяли в планшет для анализа при 50 мкл на лунку (100 клеток/лунка) с использованием многоканального дозатора MicroFlow (Biotek). Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C. РВМС в планшете для анализа осаждали центрифугированием (Beckman Avanti J-E) при 200×g в течение 5 мин.

С использованием пипеточной станции Biomek FX 384 (Beckman) кондиционированную культуральную среду (ССМ) из планшета для анализа переносили на планшеты для захвата MSD, настроенные для каждого цитокина. Для обнаружения IFN α и IL12-p40 25 мкл и 20 мкл ССМ добавляли непосредственно в каждый планшет для захвата соответственно. Для обнаружения TNF α ССМ разбавляли 1:9 в свежей культуральной среде и использовали 20 мкл разбавленной ССМ. Серийно разведенные калибровочные стандарты для каждого цитокина использовали для получения калибровочных кривых и установления линейности анализа. Планшеты герметизировали и инкубировали в течение ночи при 4°C в планшетном шейкере (Titer Plate), установленном на скорость 200 об/мин. На следующий день антитела, специфичные для каждого цитокина, разводили 1:50 в буфере для разведения MSD Diluent 100. Разведенные антитела добавляли к соответствующим планшетам для захвата при концентрации 10 мкл/лунка и инкубировали при комнатной температуре в течение 1-2 ч на шейкере. Планшеты промывали буфером PBST (3X, 60 мкл/лунка), используя устройство для промывки планшетов Biotek Multiflow. Буфер для считывания MSD, разбавленный до 2X в деионизированной воде и при 35 мкл/лунка добавляли с помощью прибора Biomek FX. Планшеты считывали непосредственно в считывателе MSD6000. Данные были нормализованы по положительному и отрицательному контролю для каждого планшета для анализа. Значения AC₅₀ представляют собой концентрации соединений при полумаксимальном эффекте, основанные на нормализованной процентной активации и рассчитанные с помощью нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA).

Результаты анализа профилирования цитокинов представлены в табл. 1, 2 и 3, ниже.

Таблица 1

Соединение	TNF α AC ₅₀ (мкМ)	IL12p40 AC ₅₀ (мкМ)	IFN α AC ₅₀ (мкМ)
1B	3,9	2	2,7
2B	5,4	2,8	4,3
3B	29,4	15,5	14,5
4B	9,1	5,4	5,9
5B	>50	>50	41
6B	>50	>50	>50
7	>50	>50	34
8	20,2	19,4	>50
9	1,9	1,1	7,2
10	29,2	23,8	>50
11	10,1	6	6,9
12	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50
14	1,1	0,94	1,6
15	1,6	1,2	>200
16	>50	>50	>50
17	>50	>50	>50
18F	16,1	15,2	30,6
19E	3,3	2,5	21,6
20	3,2	2,8	5,4
21	3,1	2,3	4,8
22	>50	>50	35,9

23C	24,7	25,7	>50
24D	3,4	3,1	18,4
25E	20	19,7	12,3
26E	2,3	1,7	13,5
27C	0,52	0,42	2
28	28,6	28,2	45
29	18,3	15,5	3,9
30B	10,6	8,6	>50
31	4,7	4,7	32,9
32	>50	>50	>50
33	0,92	0,85	5,9
34	12,2	10,9	>50
35	39,4	22,6	>50
36	21,5	10,8	>50
37	>50	>50	>50
38C	>50	>50	>50
39C	>50	41,5	>50
40C	0,94	0,87	2,4
41	11	9,1	13
42B	1,1	0,9	3,6
43C	1,1	1	10,9
44	3	2,4	>50
45	1,6	1,3	8,3
46C	28,6	28,5	>50
47B	2,70	2,0	>50
48	0,85	0,71	0,57

Таблица 2

Соединение	TNF α (мкМ)	AC ₅₀	IL12p40 (мкМ)	AC ₅₀	IFN α (мкМ)	AC ₅₀
X	1,2		0,97		7,1	
Y	11,2		13,0		>50	

Таблица 3

Соединение	TNF α (мкМ)	AC ₅₀	IL12p40 (мкМ)	AC ₅₀	IFN α AC ₅₀ (мкМ)
49	22,4		18,1		41,6
50	26,9		23,1		>50
51	0,37		0,33		>200
52	3,2		3,6		>50
53	0,26		0,28		3,9
54	34,0		42,5		>50
55	23,9		21,5		28,8
56	3,6		3,4		1,9
57	11,0		9,7		>50
58	3,9		3,8		4,1
59	0,18		0,17		15,0
60	2,6		2,3		7,9
61	0,02		0,02		42,1
62	1,0		0,91		>50
63	0,41		0,43		22,4
64	3,1		3,2		37,9
65	0,11		0,09		>50
66	0,04		0,03		1,6
67	6,3		3,9		23,0
68	11,1		14,2		>50
69	31,0		30,8		34,8
70	3,3		2,7		>50
71	2,6		2,7		>50
72	7,2		7,0		>50
73	1,3		1,3		>50
74	9,1		9,6		>50
75	4,0		3,3		20,3
76	36,9		31,8		36,9
77	43,6		43,6		43,6
78	16,0		14,2		>50
79	9,1		11,5		>50
80	2,7		2,4		>50
81	7,6		7,8		>50

82	16,6	14,3	>50
83	1,7	1,8	43,1
84	3,0	3,9	>50
85	0,86	0,80	4,0
86	2,9	2,4	37,4
87	5,0	4,5	>50
88	0,4	0,37	35,6
89	2,2	1,7	>50
90	0,86	0,62	7,8
91	2,0	1,9	>50
92	4,3	4,7	>50
93	0,44	0,40	>50
94	1,0	0,7	2,2
95	0,15	0,15	>50
96	1,1	1,0	2,8
97	0,14	0,13	26,0
98	0,24	0,23	134
99	3,4	3,6	>50
100	3,8	3,5	4,6
101	0,10	0,11	>50
102	0,81	0,76	>50
103	3,3	2,6	10,3
104	2,1	1,9	4,2
105	3,5	3,4	>50
106	13,8	10,2	>50
107	2,8	1,8	>50
108	38,7	22,0	>50
110	32,6	32,6	32,6
111	0,61	0,47	19,8
112	0,36	0,33	>50
113	12,5	13,6	>50
114	0,34	0,20	34,1
115	0,024	0,027	9,0
116	0,036	0,11	>50
117	0,37	0,33	>50
118	9,3	9,1	>50

Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для $TNF\alpha$, составляющую менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 40 мкМ, менее примерно 30 мкМ, менее примерно 25 мкМ, менее примерно 20 мкМ, менее примерно 15 мкМ, менее примерно 10 мкМ, менее примерно 5 мкМ, менее примерно 4 мкМ, менее примерно 3 мкМ, менее примерно 2 мкМ, или менее примерно 1 мкМ. Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для $TNF\alpha$ составляющую более примерно 25 мкМ или более примерно 50 мкМ. Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для $TNF\alpha$, составляющую менее примерно 0,75 мкМ, менее примерно 0,5 мкМ или менее примерно 0,25 мкМ. Специалистам в данной области будет понятно, что индукция $TNF\alpha$ связана с агонизмом TLR8.

Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для IL12p40, составляющую менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 40 мкМ, менее примерно 30 мкМ, менее примерно 25 мкМ, менее примерно 20 мкМ, менее примерно 15 мкМ, менее примерно 10 мкМ, менее примерно 5 мкМ, менее примерно 4 мкМ, менее примерно 3 мкМ, менее примерно 2 мкМ, менее примерно 1 мкМ, или менее примерно 0,5 мкМ. Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для IL12p40, составляющую более примерно 25 мкМ или более примерно 50 мкМ. Специалистам в данной области будет понятно, что индукция IL12p40 связана с агонизмом TLR8.

Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для $IFN\alpha$, составляющую менее примерно 200 мкМ, менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 40 мкМ, менее примерно 30 мкМ, менее примерно 25 мкМ, менее примерно 20 мкМ, менее примерно 15 мкМ, менее примерно 10 мкМ, менее примерно 5 мкМ, менее примерно 4 мкМ, менее примерно 3 мкМ, менее примерно 2 мкМ или менее примерно 1 мкМ. Согласно некоторым вариантам реализации некоторые соединения, описанные в настоящем документе, имеют AC_{50} для $IFN\alpha$, составляющую более примерно 25 мкМ, более примерно 50 мкМ, более примерно 100 мкМ, более примерно 150 мкМ или более примерно 200 мкМ. Специалистам в данной области будет понятно, что индукция $IFN\alpha$ связана с агонизмом TLR7.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения согласно настоящему описанию являются селективными агонистами TLR8. Соединения, которые являются селективными агонистами TLR8, про-

дуцируют цитокиновый эффект, связанный с индукцией TLR8 (например, TNF α и IL12p40) при более низкой концентрации, чем эффект, связанный с индукцией TLR7 (например, IFN α). Согласно некоторым вариантам реализации в анализе профилирования цитокина, соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 2 раза выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 4 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 6 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 8 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 10 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 20 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 30 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 40 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 50 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 75 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 100 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 125 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 150 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 175 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40; и согласно некоторым вариантам реализации соединения индуцируют IFN α при концентрации по меньшей мере примерно в 200 раз выше, чем концентрация, при которой индуцируются TNF α и/или IL12p40.

Специалистам в данной области будет понятно, что, каждое соединение согласно настоящему описанию может иметь значения AC₅₀ для каждого тестируемого цитокина (например, TNF α , IL12p40, и IFN α), которые включают различные комбинации диапазонов, описанных выше. Таким образом, в настоящем описании предложены такие комбинации. Кроме того, способность любого конкретного соединения или группы соединений селективно модулировать конкретный рецептор может быть экстраполирована из данных AC₅₀, раскрытых в настоящем документе. Специалист в данной области обязательно оценит различные селективности любого конкретного соединения или группы соединений.

Биологический пример 2 - изучение эффективности у WHV-инфицированных лесных сурков.

Противовирусную эффективность соединения, описанного в настоящем документе, *in vivo* оценивали в СНВ (хронический вирус гепатита В) модели лесных сурков. Лесных сурков, хронически инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV) (n=23), разделяли на группу плацебо (n=11), группу с дозировкой 1 мг/кг (n=6) и группу с дозировкой 3 мг/кг (n=6) на основе гендерных и базовых противовирусных параметров. В группу плацебо были включены животные с высоким уровнем гамма-глутамилтрансферазы (GGT) (которые коррелируют с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы (НСС)) и/или с опухолями печени, наблюдавшимися при предварительном исследовании биопсии. Указанное разделение проводилось таким образом, чтобы нежелательные явления (включая смерть), связанные с НСС, не искажали оценку безопасности дозированных групп, получавших соединение, раскрытое в настоящем документе. План данного продолжающегося исследования состоял в следующем: животным вводили п.о. один раз в неделю в течение 8 недель соединение или носитель с последующим периодом наблюдения в течение 24 недель. Животных контролировали на предмет безопасности и жизненных параметров (химия крови/гематология/температура), фармакокинетики (ПК в сыворотке), фармакодинамики (уровни MARCO мРНК цельной крови и WHV-специфические Т-клеточные) и противовирусную эффективность (WHV ДНК, поверхностного антигена вируса гепатита сурков (WHsAg) в сыворотке и антитела против sAg и cccDNA, ДНК и мРНК WHV печени).

Промежуточный анализ указанного продолжающегося исследования показал, что животные, которым вводили носитель или 1 мг/кг в течение 8 недель, не имели никаких изменений в уровнях WHV ДНК

или WHsAg в сыворотке. Напротив, наблюдалось сильное снижение обеих вирусных конечных точек у 4/6 животных в группе с дозировкой 3 мг/кг. Уровни WHV ДНК и WHsAg в сыворотке для трех из указанных животных не возвращались на 12-й неделе, через четыре недели после прекращения лечения. Следует отметить, что у трех животных были обнаруживаемые уровни анти-WHsAg, начиная с 4-й недели, которые все еще увеличивались, стабилизировались или уменьшались к 12-й неделе. Указанные промежуточные данные показывают, что соединение согласно настоящему описанию обладает противовирусной и анти-HBsAg-активностью, а также способностью индуцировать антитело против HBsAg *in vivo* в СНВ модели у лесных сурков.

Биологический пример 3 - нецелевая токсичность.

Для оценки потенциальной нецелевой токсичности некоторых соединений, описанных в настоящем документе, цитотоксичность *in vitro* указанных соединений была профилирована с использованием панели с 5 линиями клеток с различным происхождением тканей. Цитотоксичность соединения исследовали в клетках Huh-7 и HepG2, полученных из гепатомы, клетках PC-3, полученных из карциномы предстательной железы, клетках MT-4, полученных из лимфомы, и нормальной линии диплоидных клеток MRC-5. Используемые клетки HepG2 и PC-3 были адаптированы для выращивания в среде, содержащей галактозу и не содержащей глюкозу. Указанные клетки обладают относительно высокой чувствительностью к ингибиторам митохондриального окислительного фосфорилирования по сравнению с такими же клетками, которые содержатся в стандартной глюкозосодержащей культуральной среде (Marroquin et al., *Toxicol. Sci.* 2007;97 (2):539-47). Жизнеспособность клеток определяли путем измерения внутриклеточных уровней АТФ после пяти дней непрерывной инкубации с тестируемыми соединениями.

Клеточные культуры.

Линия клеток Huh-7 из гепатомы человека была получена от ReBLikon GmbH (Mainz, Germany) {20879}. Линия клеток MT-4 (трансформированные HTLV-1, человеческие Т-лимфобластоидные клетки) была получена от NIH AIDS Reagent program (Bethesda, MD). Линия клеток гепатобластомы человека HepG2, линия клеток карциномы предстательной железы человека PC-3 и нормальные эмбриональные клетки MRC-5 из легких были получены от Американской коллекции типовых культур (ATCC, Manassas, VA).

Клетки Huh-7 выдерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Hyclone, Logan, UT), 1% незаменимых аминокислот (Gibco, Carlsbad, CA). Клетки PC-3 и HepG2 были адаптированы для выращивания в 0,2% галактозосодержащей не содержащей глюкозу модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Hyclone, Logan, UT), 1% незаменимых аминокислот (Gibco, Carlsbad, CA), 1% пирувата (Cellgro), 1% глутамакса (Invitrogen, Carlsbad, CA). Галактозоадаптированные клетки выдерживали в одной и той же культуральной среде. Клетки MRC-5 выдерживали в минимальной минимальной среде Игла (EMEM), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Hyclone, Logan, UT). Клетки MT-4 выдерживали в RPMI-1640, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS, Hyclone, Logan, UT). Все клеточные культуральные среды также были дополнены 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco).

Анализ цитотоксичности.

С использованием рабочей станции Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), 1500 клеток HepG2, 1500 клеток PC-3, 500 клеток Huh7 или 1500 клеток MRC-5 в 90 мкл культуральной среды распределяли в каждую лунку черного полистирольного 384-луночного планшета, обработанного культурой ткани. Помещенные в планшет клетки инкубировали в течение 24 ч в инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 90% влажности. Серийные разведения соединения проводили в 100% ДМСО в 384-луночных полипропиленовых (высокоэффективных) планшетах на рабочей станции Biomek FX (Beckman Coulter, Fullerton, CA). После 3-кратных серийных разведений 0,4 мкл соединений переносили в 384-луночные планшеты, содержащие клетки, используя систему Velocity 11, оборудованную пипеткой Bravo 384. Концентрация ДМСО в конечных планшетах для анализа составляла 0,44% (об./об.). Клетки инкубировали с соединением(ями) в течение пяти дней при 37°C. Пурамицин (конечная концентрация 44 мМ) и ДМСО (0,44%, об./об.) использовали в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно.

В конце инкубационного периода анализ цитотоксичности проводили следующим образом. Среду из 384-луночных планшетов для культивирования клеток отсасывали с помощью устройства для промывки планшетов Biotek EL405 (Biotek) и клетки один раз промывали 100 мкл PBS. В каждую лунку планшета добавляли двадцать микролитров Celltiter Glo (Promega, Madison, WI) с помощью диспенсера жидкости Biotek uFlow. Планшеты инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре перед измерением люминесценции с помощью планшет-ридера Perkin Elmer Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Для анализа цитотоксичности в MT-4 0,4 мкл серийно разбавленных соединений добавляли к 40 мкл поддерживающей среды для клеток в 384-луночном черном планшете с твердым дном с использованием рабочей станции Biomek FX (Beckman Coulter). Две тысячи клеток в 35 мкл добавляли в каждую лунку с использованием рабочей станции Biotek uFlow (Biotek). Каждый планшет для анализа содержал 10 мкМ пурамицина (конечная концентрация) и 0,5% ДМСО в RPMI-1640 в качестве положительных и

отрицательных контролей соответственно. Планшеты для анализа инкубировали в течение пяти дней при 37°C в инкубаторе, установленном при 5% CO₂ и 90% влажности. Через 5 дней к планшетам для анализа добавляли 22 мкл реагента CellTiter Glo (Promega) с помощью рабочей станции Biotek uFlow. Затем планшеты помещали на планшет-ридер Perkin Elmer Envision на 5 мин до считывания сигнала люминесценции.

Анализ данных.

Значения CC₅₀ определяли как концентрацию соединений, которая вызывала 50%-ное уменьшение сигнала люминесценции, и они были рассчитаны с помощью нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения Pipeline Pilot, применяя уравнение с четырьмя параметрами (Accelrys, San Diego, CA). Результаты приведены в таблице ниже. Отдельные значения CC₅₀ указаны как концентрация в мкМ.

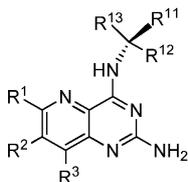
Соединение	CC50 GALHEPG2 CTG 5D	CC50 GALPC3 CTG 5D	CC50 HUH7 CTG 5D	CC50 MRC5 CTG 5D	CC50 (MT4)
15	1,23	0,69	10,70	7,60	8,62
44	1,07	0,52	9,64	3,72	1,97
59	8,88	5,20	35,39	40,31	31,40
98	6,70	4,53	21,90	24,42	16,17
51	44,44	37,23	44,44	44,44	57,14
102	27,42	19,08	44,44	44,44	57,14
61	44,44	44,44	44,44	44,44	212,39
62	44,44	29,74	44,44	44,44	19,23
93	7,73	3,63	44,44	38,80	18,55
64	3,56	1,55	10,36	6,97	0,79
101	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
65	44,44	44,44	44,44	44,44	50,0
95	28,06	16,76	31,34	44,44	44,11
97	33,01	27,51	44,44	44,44	50,0
X	7,85	6,79	16,91	20,95	53,77
Y	0,19	0,18	2,31	0,95	1,42

Как будет понятно специалисту в данной области, высокое отношение CC₅₀ с анализа цитотоксичности к AC₅₀ (например, TNF α и/или IL12p40) указывает на потенциальные хорошую степень безопасности in vivo.

Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы они были включены индивидуально посредством ссылки. Настоящее описание содержит ссылку на различные варианты реализации и методы. Однако следует понимать, что многие варианты и модификации могут быть сделаны, оставаясь в пределах сущности и объема настоящего описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IVa)



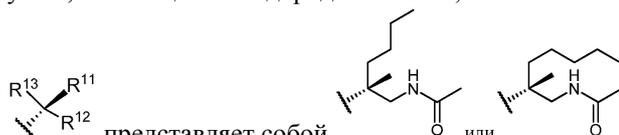
(IVa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой водород;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора и хлора;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода и метила;



и где фрагмент $\begin{matrix} R^{13} & R^{11} \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & C \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & R^{12} \end{matrix}$ представляет собой

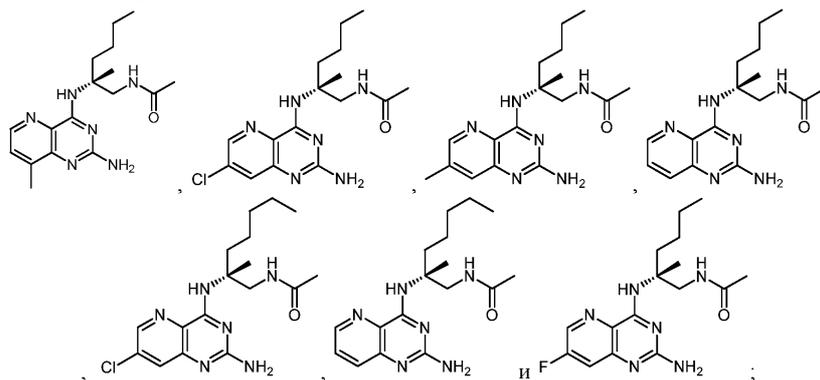
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой водород;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и фтора; и

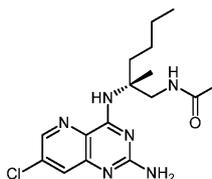
R³ выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

3. Соединение по п.1, представляющее собой



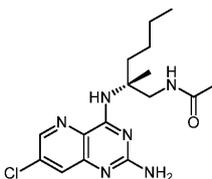
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой

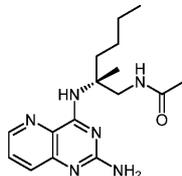


или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, представляющее собой

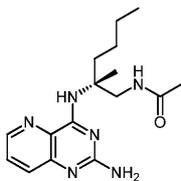


6. Соединение по п.1, представляющее собой

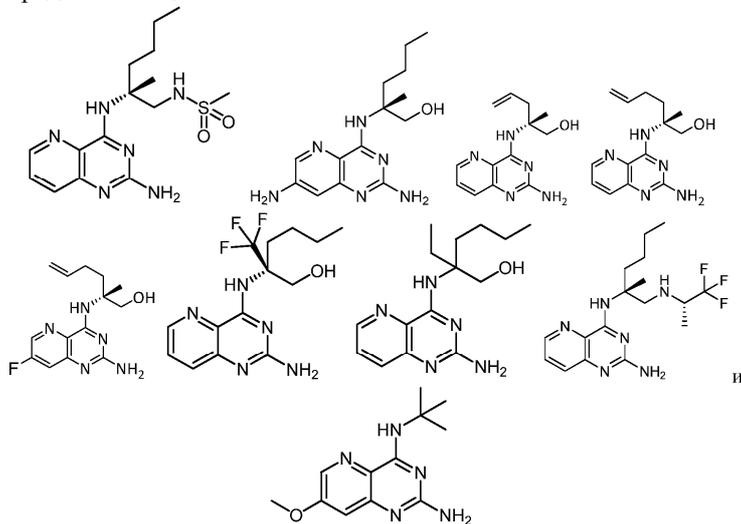


или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, представляющее собой

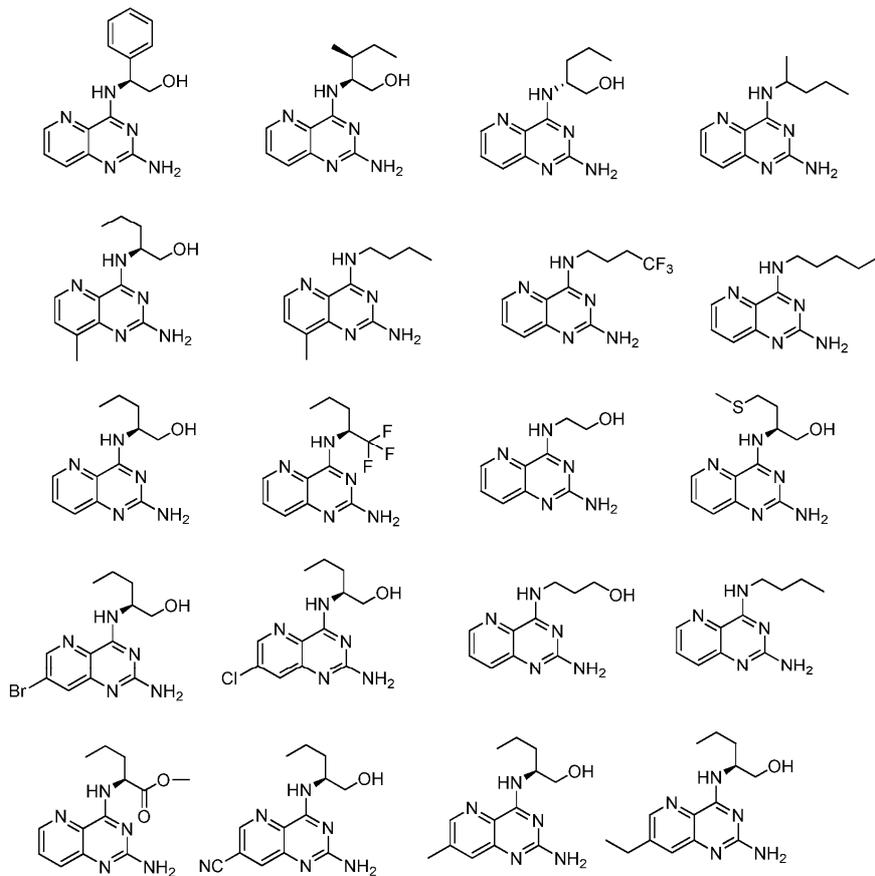


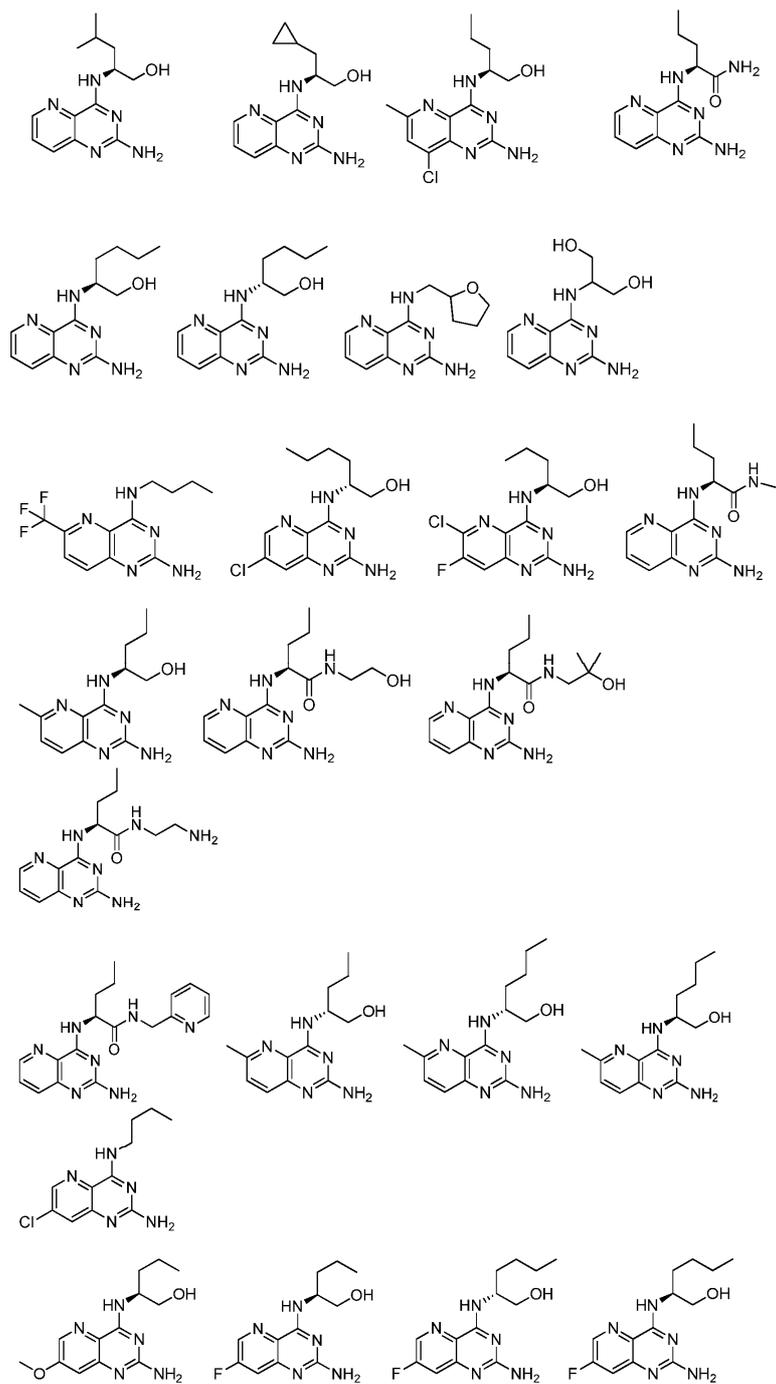
8. Соединение, представляющее собой

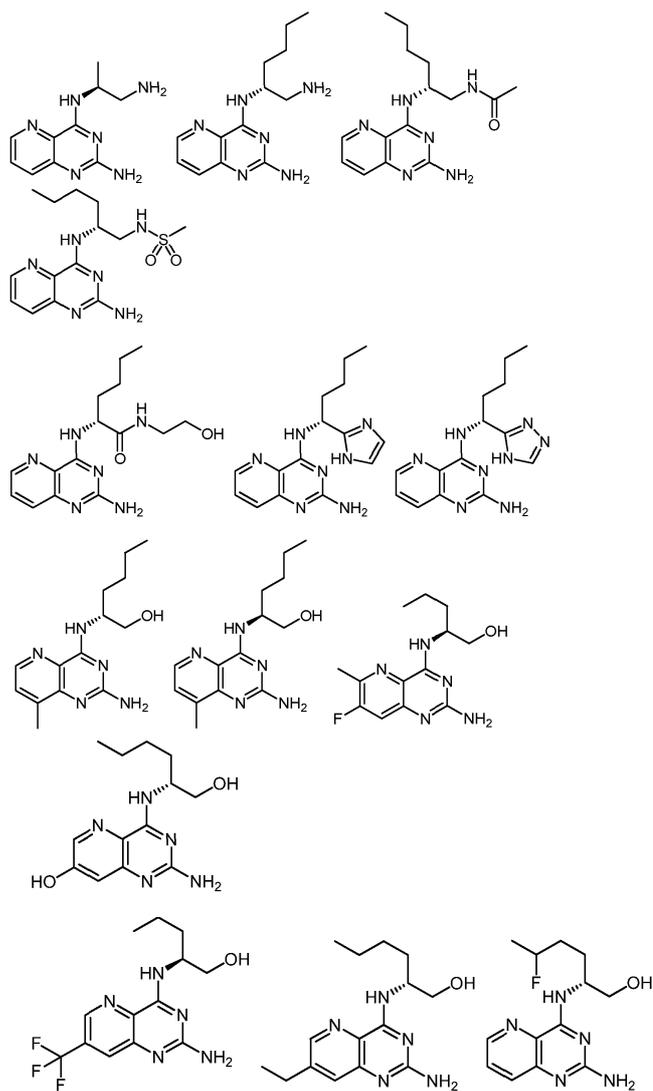


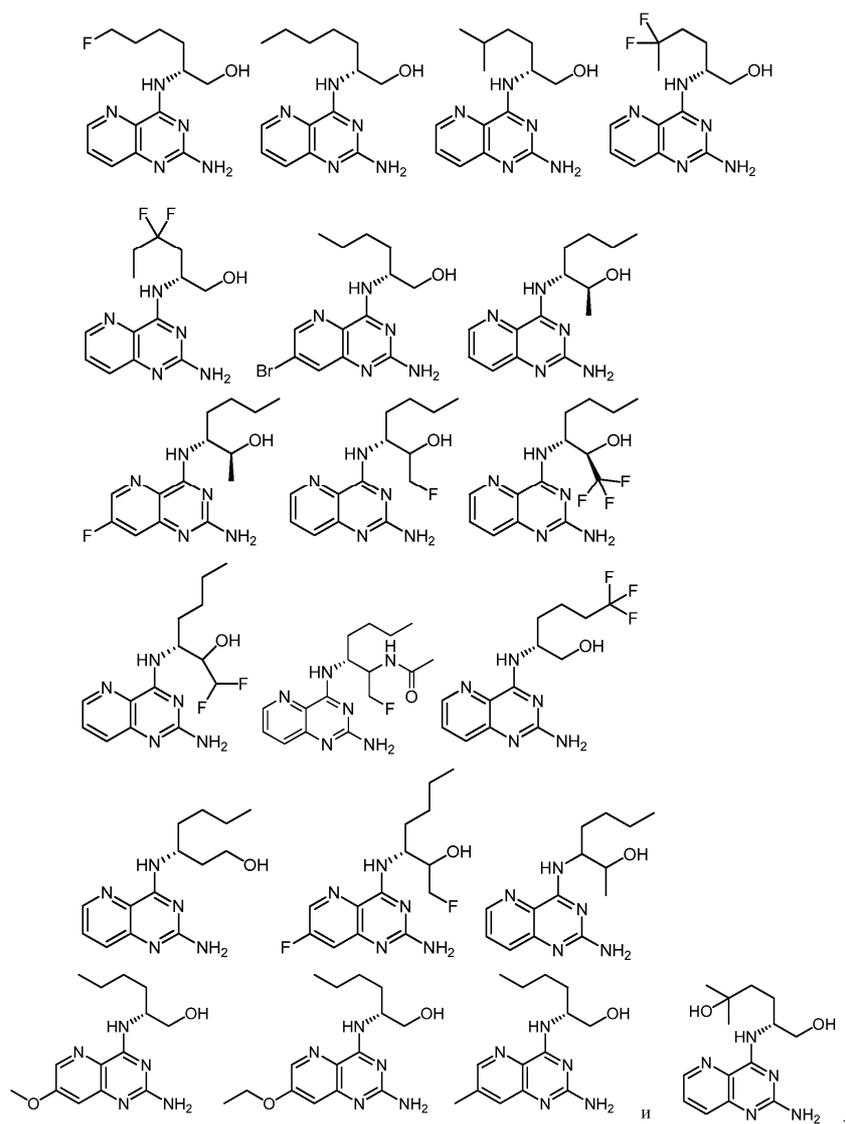
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, представляющее собой









или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения заболевания или состояния, реагирующего на модуляцию toll-подобного рецептора (TLR-8), содержащая соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

