

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390339 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.21(51) Int. Cl. A61P 37/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.07.28

(54) СОЕДИНЕНИЯ

(31) 2011812.1

(32) 2020.07.29

(33) GB

(86) PCT/EP2021/071185

(87) WO 2022/023433 2022.02.03

(71) Заявитель:

ДЭ ПРОВОСТ, ФЭЛЛОУЗ,
ФАУНДЭЙШН СКОЛАРС, ЭНД ДЭ
ОЗЕР МЕМБЕРС ОФ БОРД, ОФ ДЭ
КОЛЛЕДЖ ОФ ДЭ ХОЛЛИ ЭНД
АНДИВАЙДЕД ТРИНИТИ ОФ КУИН
ЭЛИЗАБЕТ, НИАР ДАБЛИН (IE)

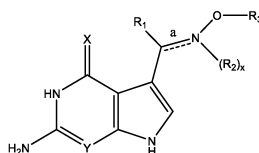
(72) Изобретатель:

Коннон Стивен, Фирон Урсула, Келли
Винсент, Саутерн Джон (IE)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y выбран из C или N; X представляет собой O; связь a представляет собой одинарную или двойную связь; x равно 1, когда a представляет собой одинарную связь, и x равно 0, когда a представляет собой двойную связь; R₁ выбран из атома водорода и метила; R₂ (когда присутствует) выбран из атома водорода и метила; R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкилфенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).



A1

202390339

202390339

A1

PCT/EP2021/071185

МПК: A61P 37/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

СОЕДИНЕНИЯ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и к их применению в лечении состояний, опосредуемых путем с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы (также известным как «TGT-путь» (путь с участием тРНК-гуанин-трансгликозилазы)), в том числе аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и ревматоидный артрит, и нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти новые соединения.

Предшествующий уровень техники

TGT-путь, также известный как путь с участием фермента кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы (QTRT), впервые был описан в публикации 2009 г. (*Boland et al., J. Biol. Chem., 2009, 3, 284(27): 18218-27*). Было обнаружено, что клетки, пролиферирующие с аномальной скоростью, такие как Т-клетки при аутоиммунном заболевании, являются кьюин-дефицитными (*Fergus et al., Nutrients, 2015, 7(4): 2897-2929*).

TGT-путь уже был использован для разработки средства лечения заболеваний. В каждой из международных заявок WO 2016/050804 и WO 2016/050806 описаны соединения, имитирующие кьюин, которые действуют через TGT-путь, подходящие для применения в лечении аутоиммунных заболеваний, особенно рассеянного склероза (MS), ревматоидного артрита (RA), синдрома раздраженного кишечника (IBD) и диабета.

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения для применения в лечении заболеваний, опосредуемых TGT-путем.

В частности, существует острая потребность в новых средствах лечения аутоиммунных заболеваний. Большинство аутоиммунных заболеваний в настоящее время не поддаются лечению существующими средствами лечения, которые направлены на уменьшение интенсивности симптомов. Аутоиммунные заболевания, такие как MS, RA, гнездная алопеция, IBD и диабет, являются инвалидизирующими заболеваниями, которые проявляют ряд симптомов. В настоящее время не существует никаких методов

лечения аутоиммунных заболеваний, только средства лечения широкого спектра симптомов, ассоциированных с этими заболеваниями, которые лечат с использованием целого ряда лекарственных средств. Многие из используемых лекарственных средств лишь умеренно эффективны и могут оказывать неблагоприятные эффекты на пациентов, вследствие чего характеризуются плохой переносимостью. Поэтому для лечения аутоиммунных заболеваний крайне желательны новые лекарственные средства.

Например, MS представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает широкий спектр симптомов, включая утомляемость, расфокусированное зрение, когнитивное нарушение и спастичность. У многих больных развивается необратимая двигательная недостаточность, а 50% больных не могут ходить без посторонней помощи через 15 лет после начала заболевания. В настоящее время нет никакого известного метода лечения MS, хотя существуют лекарственные средства для лечения симптомов заболевания. Примеры таких лекарственных средств включают финголимод, терифлуномид, диметилфумарат (текфидера), окрелизумаб, сипонимод, кладрибин и неупорядоченный полимер глатирамера ацетат. Действие этих лекарственных препаратов заключается в изменении частоты рецидива и ремиссии в начале заболевания и/или его тяжести, но они не могут реверсировать прогрессирование заболевания и ассоциированы с многочисленными вредными побочными эффектами. При некоторых подклассах MS, таких как прогрессирующий MS, лишь небольшая часть пациентов получает какую-либо пользу от существующих лекарственных средств.

RA представляет собой другое аутоиммунное заболевание, которое вызывает широкий спектр симптомов, включая боль в суставах и тугоподвижность, утомляемость, высокую температуру, потливость и плохой аппетит. Как и в случае с MS, в настоящее время не существует никакого известного метода лечения RA, и пациентов лечат лекарственными средствами, облегчающими симптомы заболевания, такие как воспаление суставов, чтобы свести к минимуму поражение. Обычно пациентам назначают средства лечения, изменяющие течение заболевания, такие как метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин и сульфасалазин.

Распространенные побочные эффекты метотрексата включают тошноту, потерю аппетита, язву в полости рта, диарею, головные боли и выпадение волос. Пациентам, получающим лечение метотрексатом, также необходимо регулярно сдавать анализы крови на предмет возможного поражения печени и клеток крови, и может потребоваться проведение рентгеновского исследования для проверки поражения легких.

Биологические средства лечения, такие как этанерцепт и инфликсимаб, представляют собой более новую форму лечения РА. При применении этих средств лечения пациенты могут испытывать серьезные побочные эффекты, связанные с инфекцией.

Ингибиторы янус-киназ (JAK) представляют собой новый класс лекарственных средств для лечения РА и включают тофацитиниб и барицитиниб.

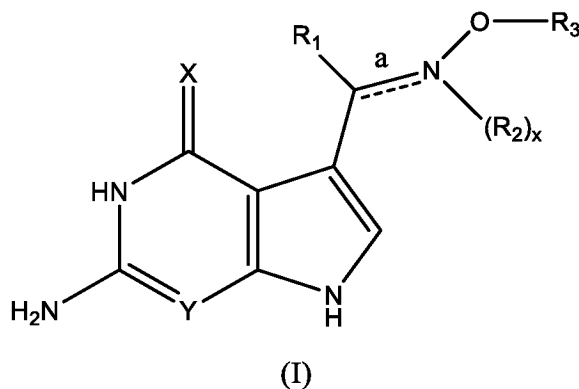
Другой областью, требующей существенной медицинской помощи, является нейродегенерация, при этом средства лечения особенно востребованы при таких показаниях, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Таким образом, желательно разработать эффективное переносимое средство лечения аутоиммунного заболевания, такого как MS и РА, и нейродегенеративных заболеваний.

Краткое изложение сущности изобретения

Одна из задач настоящего изобретения, среди других, заключается в предложении соединения, полезного для лечения состояний, опосредуемых TGT-путем, например, для лечения аутоиммунного заболевания, такого как MS и/или РА.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где:

Y выбран из C или N;

X представляет собой O;

связь *a* представляет собой одинарную или двойную связь;

x равно 1, когда *a* представляет собой одинарную связь, и *x* равно 0, когда *a* представляет собой двойную связь;

R₁ выбран из атома водорода и метила;

R₂ (когда присутствует) выбран из атома водорода и метила;

R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении заболевания или расстройства, опосредуемого путем с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении аутоиммунного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении нейродегенеративного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении воспалительного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Согласно настоящему изобретению также предложен фармацевтический продукт, содержащий соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты и дополнительный терапевтический агент.

Согласно настоящему изобретению также предложен упакованный в контейнер фармацевтический продукт, представляющий собой контейнер, включающий в себя фармацевтическую композицию, содержащую соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты, и инструкции по применению фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного, нейродегенеративного или воспалительного заболевания.

Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения, применения этих соединений в качестве лекарственных средств, фармацевтические композиции и фармацевтические продукты, которые указаны в прилагаемой формуле изобретения. Другие признаки данного изобретения будут очевидны из зависимых пунктов формулы изобретения и последующего описания.

Если не указано иное, приведенные ниже термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют приведенные ниже значения.

Термин «содержащий» или «содержит» означает включение конкретного(ых) компонента(ов), но не исключает присутствия других компонентов. Термин «состоящий по существу из» или «состоит по существу из» означает включение конкретных компонентов, но исключение других компонентов, кроме веществ, присутствующих в виде примесей, веществ, неизбежно присутствующих в результате осуществления способов, применяемых для получения компонентов, и компонентов, добавляемых с целью, отличной от достижения технического эффекта изобретения. Термин «состоящий из» или «состоит из» означает включение конкретных компонентов, но исключение других компонентов.

Всякий раз, когда это уместно, в зависимости от контекста, использование термина «содержит» или «содержащий» также можно понимать как включение значения «состоит по существу из» или «состоящий по существу из» и также можно понимать как включение значения «состоит из» или «состоящий из».

Возможные признаки, изложенные в данном описании, могут быть использованы или индивидуально, или в сочетании друг с другом, где это целесообразно, и особенно в комбинациях, изложенных в прилагаемой формуле изобретения. Возможные признаки для каждого аспекта или типичного воплощения изобретения, изложенные в данном описании, также применимы ко всем другим аспектам или типичным воплощениям изобретения, где это целесообразно. Другими словами, специалисту, после прочтения данного описания, следует рассматривать возможные признаки для каждого аспекта или типичного воплощения изобретения как взаимозаменяемые и комбинируемые с различными аспектами и типичными воплощениями.

Ссылки на «подвержение лечению» или «лечение» включают профилактику, а также облегчение установленных симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, «подвержение лечению» или «лечение» заболевания или расстройства

включает: (1) предотвращение или отсрочку появления клинических симптомов заболевания или расстройства организма, развивающихся у человека, который может быть поражен данным заболеванием или расстройством или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не проявляет его клинических или субклинических симптомов, (2) подавление заболевания или расстройства, т.е. купирование, снижение или отсрочку развития заболевания или расстройства или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома или (3) облегчение или ослабление заболевания, т.е. вызывание регрессии заболевания или расстройства или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему с целью лечения заболевания, оказывается достаточным для осуществления такого лечения данного заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, способа введения и возраста, массы тела и т.д. подлежащего лечению млекопитающего.

Термин «(1-6C)алкил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метилу, этилу, *n*-пропилу, изопропилу, *n*-бутилу, *втор*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу и *n*-гексилу. Аналогичным образом, «(1-3C)алкил» относится к таким группам, содержащим 1, 2 или 3 атома углерода.

Термин «(1-6C)алкокси» относится к -О-алкильной группе, где алкил является таким, как определено выше. (1-6C)алкокси включает алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры (1-6C)алкоксигрупп включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, 2-метил-1-пропокси, 2-метил-2-пропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси и *n*-гексокси.

Термин «галоген» относится к одному из галогенов 17-ой группы периодической таблицы. В частности, данный термин относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно, данный термин относится к фтору или хлору.

Если группировка замещена, то она может быть замещена в любом месте на данной группировке, где это возможно с химической точки зрения и соответствует критериям валентности атомов. Группировка может быть замещена одним или более заместителями, например 1, 2 или 3 заместителями; возможно, что у одной группы

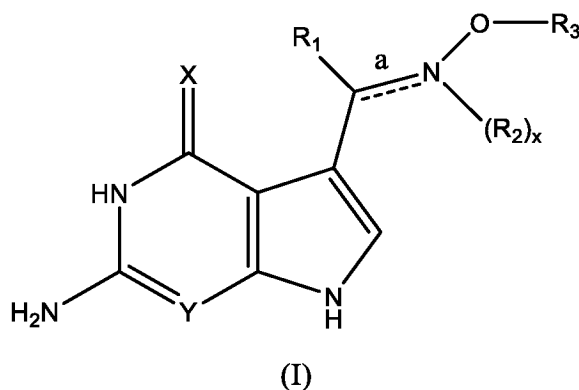
имеются 1 или 2 заместителя. Если имеются два или более заместителей, то эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

Заместители находятся только в тех положениях, где это возможно с химической точки зрения, при этом специалист в данной области техники способен решить (или экспериментально, или теоретически), без чрезмерных усилий, какие замещения являются химически возможными.

Фраза «соединение по изобретению» означает такие соединения, т.е. имеющие формулу (I), которые описаны здесь как в общем, так и конкретно, а также их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения

Согласно настоящему изобретению предложены соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где:

Y выбран из C или N;

X представляет собой O;

связь *a* представляет собой одинарную или двойную связь;

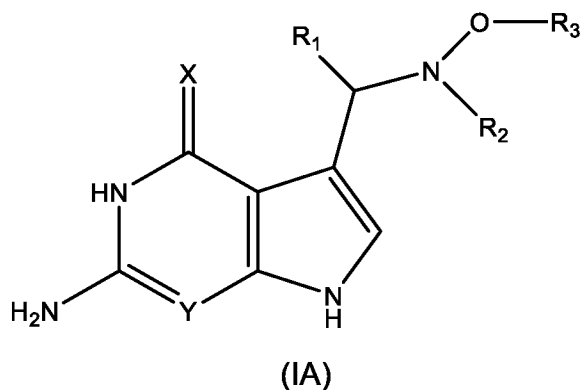
x равно 1, когда *a* представляет собой одинарную связь, и *x* равно 0, когда *a* представляет собой двойную связь;

R₁ выбран из атома водорода и метила;

R₂ (когда присутствует) выбран из атома водорода и метила;

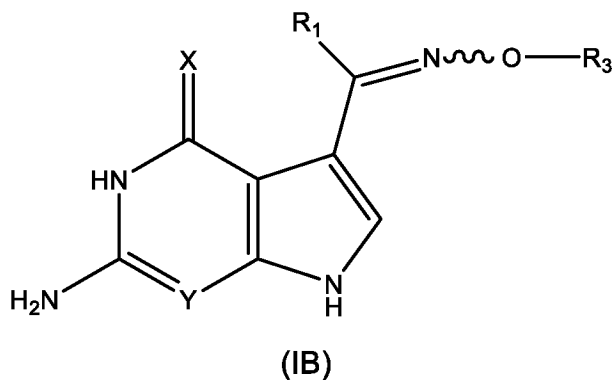
R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Когда в данном описании упоминается связь *a*, представляющая собой одинарную связь (и *x* равно 1), тогда полученная структура представлена приведенной ниже формулой (IA):



где Y, X, R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено в данном описании.

Когда в данном описании упоминается связь α , представляющая собой двойную связь (и x равно 0), тогда полученная структура представлена приведенной ниже формулой (IB):



где Y, X, R₁ и R₃ являются такими, как определено в данном описании. Что касается соединений формулы (IB), в которых α представляет собой двойную связь, то данные соединения могут существовать в виде двух геометрических изомеров, т.е. изомеров, имеющих E- и Z-конфигурацию, вследствие наличия группы оксима. Основная формула (I) охватывает как смеси геометрических изомеров, так и отдельные, индивидуальные геометрические изомеры.

Если группа R₃ представляет собой (1-6C)алкил-фенил, то эта группа присоединена к атому кислорода через алкильную группу с образованием группы -O-[(1-6C)алкил]фенил.

Соединения по изобретению могут содержать один или более чем один хиральный центр, и общая формула (I) охватывает как рацемат, так и отдельные, индивидуальные энантиомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению являются субстратами для фермента TGT и отличаются от других соединений, имитирующих кьюин, своей повышенной

эффективностью в качестве средств лечения. Обычно, соединения по настоящему изобретению являются более сильнодействующими, имеют более благоприятный фармакокинетический профиль, лучшую биодоступность, переносимость и/или стабильность, и/или приготовление композиций на их основе и/или само их получение не требует больших усилий, чем в случае других соединений, имитирующих кьюин.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N.

Подходящим образом, в формуле (I) R₁ представляет собой атом водорода.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₁ представляет собой атом водорода.

Подходящим образом, в формуле (I) *a* представляет собой двойную связь, и *x* равно 0.

Подходящим образом, в формуле (I) *a* представляет собой одинарную связь, и *x* равно 1. Подходящим образом, когда *x* равно 1, R₂ представляет собой атом водорода.

Подходящим образом, в формуле (I) R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Подходящим образом, в формуле (I) R₃ выбран из атома водорода, (1-3C)алкила и (1-4C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Подходящим образом, в формуле (I) R₃ выбран из атома водорода, (1-3C)алкила и (1-4C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, (1-3C)алкила и (1-4C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, (1-3C)алкила и (1-4C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Подходящим образом, в формуле (I) R₃ выбран из атома водорода, CH₃ и (1-2C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Подходящим образом, в формуле (I) R₃ выбран из атома водорода, CH₃ и (1-2C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, CH₃ и (1-2C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

Подходящим образом, в формуле (I) Y представляет собой N, и R₃ выбран из атома водорода, CH₃ и (1-2C)алкил-фенила, где указанный фенил не замещен.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, выбранные из:

2-амино-5-((фенетоксиамино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она;

2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксима;

2-амино-5-(((бензилокси)амино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она; и

2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксима.

Подходящим образом, соединения получают в виде солей HCl.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является, например, соль присоединения кислоты, такая как соль, образованная при добавлении кислоты, такой как соляная кислота, лимонная кислота, винная кислота и фумаровая кислота (в особенности, соляная кислота). Соль присоединения кислоты может быть получена, например, в результате взаимодействия соединения формулы (I) с подходящей кислотой (такой как соляная кислота, лимонная кислота, винная кислота и фумаровая кислота) с использованием традиционной методики.

Альтернативно, образование фармацевтически приемлемой соли может быть осуществлено путем превращения одной соли соединения по изобретению в другую в результате взаимодействия с соответствующей кислотой или соответствующим основанием или с использованием подходящей ионообменной колонки.

Получение фармацевтически приемлемой соли обычно проводят в растворе. Полученную соль можно осадить и собрать фильтрованием или можно извлечь путем выпаривания растворителя.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли *in situ* в физиологических условиях, например, при использовании в качестве лекарственного средства.

Следует понимать, что соединения формулы (I) могут существовать в сольватированной или несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Изобретение охватывает все фармацевтически приемлемые сольватированные формы, в частности такие, которые оказывают влияние на путь с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении заболевания.

Следует понимать, что, поскольку некоторые из соединений формулы (I), определенных в данном описании, могут существовать в оптически активных или рацемических формах благодаря наличию одного или более чем одного асимметрического атома углерода, данное изобретение включает в свое определение любые такие оптически активные или рацемические формы, в частности такие, которые оказывают влияние на путь с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении заболевания.

Следует понимать, что изобретение относится ко всем таутомерным формам соединений формулы (I), в частности таким, которые оказывают влияние на путь с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении заболевания.

Следует понимать, что изобретение относится ко всем изомерным формам соединений формулы (I), в частности таким, которые оказывают влияние на путь с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении заболевания.

Следует понимать, что изобретение относится ко всем геометрическим формам соединений формулы (I), в частности таким, которые оказывают влияние на путь с

участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении заболевания.

Следует понимать, что изобретение относится к соединениям формулы (I), которые мечены изотопом (т.е. мечены радиоактивной меткой). В таких соединениях один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры радионуклидов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают ^2H (также обозначаемый как «D», т.е. дейтерий), ^3H (также обозначаемый как «T», т.е. тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F и тому подобное. Использование определенного радионуклида будет зависеть от конкретного применения такого меченного радиоактивной меткой соединения.

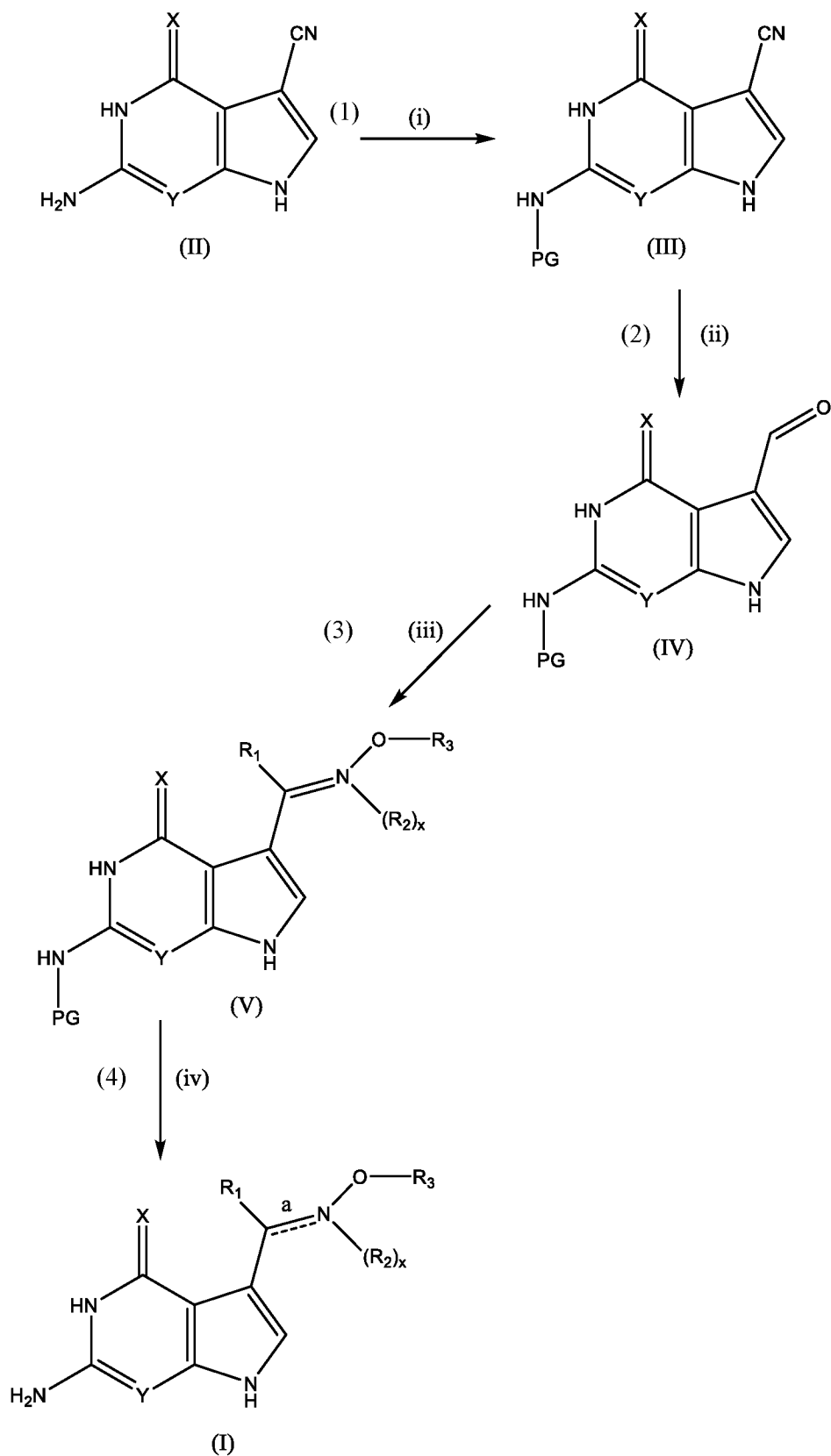
Некоторые соединения по изобретению могут содержать один или более хиральных центров и поэтому могут существовать в виде стереоизомеров. Сtereoизомеры могут быть разделены с использованием традиционных методов, таких как хроматография или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть выделены путем разделения рацемата, например, методами фракционной кристаллизации, обратного растворения или высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Диастереоизомеры могут быть выделены путем разделения на основании разных физических свойств диастереоизомеров, например, методами фракционной кристаллизации, HPLC или флэш-хроматографии. Альтернативно, конкретные стереоизомеры могут быть получены путем хирального синтеза из хиральных исходных веществ в условиях, которые не вызовут рацемизации или эпимеризации, путем получения производных с использованием хирального реагента или путем каталитического асимметрического синтеза. При выделении конкретного стереоизомера его выделяют подходящим образом, чтобы он по существу не содержал других стереоизомеров, например, содержал менее 20%, в частности менее 10%, в особенности менее 5% (по массе) других стереоизомеров.

Следует понимать, что соединения формулы (I) могут проявлять полиморфизм, и изобретение охватывает все такие формы, в частности такие, которые оказывают влияние на путь с участием кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, вследствие чего они полезны в лечении аутоиммунного заболевания.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват могут быть получены любым способом, известным в качестве пригодного для получения

химически родственных соединений. Такие способы, в случае их применения для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, предложены в качестве другого аспекта настоящего изобретения и иллюстрируются приведенными далее репрезентативными вариантами способа, в которых, если не указано иное, X, Y, R₁, R₂, R₃, *a* и *x* имеют определенные выше значения. Необходимые исходные вещества имеются в продаже или могут быть получены стандартными методами органической химии, известными специалисту в области органической химии, например так, как описано в сочетании с приведенными далее репрезентативными способами и в сопроводительных примерах.

Например, соединение формулы (I) может быть получено способом, соответствующим Схеме 1:



где PG представляет собой подходящую аминозащитную группу. На Схеме 1, соединение формулы (II) приводят во взаимодействие с подходящей аминозащитной группой на стадии (1) с получением соединения формулы (III). На стадии (2) получают

соединение формулы (IV) из соединения формулы (III) путем проведения подходящих стадий восстановления и гидролиза (в любом порядке). Подходящим восстановителем для использования на стадии (2), когда восстановление предшествует гидролизу, является гидрид диизобутилалюминия (DiBAL). На стадии (3) получают соединение формулы (V) путем аминирования соединения формулы (IV). На стадии (4) получают соединение формулы (I), в котором *a* представляет собой двойную связь, путем удаления защитной группы подходящим образом, или получают соединение формулы (I), где *a* представляет собой одинарную связь, путем проведения восстановления двойной связи с использованием подходящего восстановителя (такого как цианоборгидрид натрия), после чего защитную группу удаляют подходящим образом. При необходимости для других заместителей в соединениях формул (II), (III), (IV) и (V) могут быть использованы подходящие защитные группы.

Использование защитных групп и способы удаления защитных групп хорошо известны химику-органику, и специалист в данной области техники легко сможет выбрать подходящую аминозащитную группу. Примером подходящей аминозащитной группы является трифенилметил (тритил). Примером подходящей гидроксил-защитной группы является *трет*-бутил(диметил)силил.

Полученное в результате описанного выше способа соединение по изобретению можно выделить и очистить, используя методы, хорошо известные в данной области техники.

Соединение по изобретению может существовать в индивидуальной кристаллической форме или в виде смеси кристаллических форм или может быть аморфным. Таким образом, соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов.

Применения в медицине

Согласно настоящему изобретению предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении заболевания или расстройства, опосредуемого субстратом для пути кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредуемого субстратом для пути кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболевания или расстройства, опосредуемого субстратом для пути кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы, у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Соединения по изобретению являются субстратами для TGT (тРНК-гуанин-трансгликозилазы), ферментативного комплекса, состоящего из двух белков, известных как кьюин-тРНК-рибозилтрансфераза 1 и белок-партнер QTRTD1 (белок 1, содержащий домен кьюин-тРНК трансгликозилазы), также называемый как QTRT2 или Qv1.

Этот фермент, как известно, участвует во встраивании природного продукта «кьюина» в тРНК^{asp}, тРНК^{asn}, тРНК^{his} и тРНК^{tyr} в каждой клетке организма. Было обнаружено, что клетки, пролиферирующие с аномальной скоростью, такие как Т-клетки при аутоиммунном заболевании, являются кьюин-дефицитными (Fergus *et al.*, *Nutrients*, 2015, 7(4): 2897-2929). тРНК играет важнейшую роль в трансляции белка. Проблемы с трансляцией белка тесно связаны с аутоиммунными заболеваниями, воспалительными заболеваниями и нейродегенеративными заболеваниями. Миметики кьюина, представляющие собой субстрат для фермента TGT, встраиваются исключительно в те же тРНК, что и кьюин, и только в то же положение в тРНК, что и кьюин. Показано, что они действуют посредством как Т-клеток, так и врожденных иммунных механизмов, и нормализуют уровни цитокинов, одновременно оказывая влияние на лечение аутоиммунных заболеваний. Кроме того, показано, что дефицит кьюина ассоциирован с усилением гликолиза и ослаблением функции митохондрий, что само по себе является маркером, ассоциированным с воспалением и нейродегенеративными расстройствами (Hayes *et al.*, *Nutrients*, 2020, 12(3)).

Без связи с теорией полагают, что этот эффект в отношении трансляции белка и сворачивания белка (включая реакцию несвернутых белков) также оказывает влияние на агрегацию белков при таких состояниях, как болезнь Альцгеймера. Помимо этого

полагают, что на такие состояния, как болезнь Альцгеймера, могут оказывать влияние воздействия на клеточный метаболизм и функцию митохондрий.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении аутоиммунного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении нейродегенеративного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Согласно настоящему изобретению предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в лечении воспалительного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения воспалительного заболевания у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному теплокровному животному терапевтически

эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Аутоиммунные заболевания включают:

ахалазию, болезнь Аддисона, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулинемию, гнездную алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, нефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков (GBM)/антител к базальной мембране канальцев (TBM), антифосфолипидный синдром, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную вегето-сосудистую дистонию, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксональную и нейронную нейропатию (острую моторную аксональную нейропатию (AMAN)), болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана (CD), глютеновую болезнь, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинирующую полинейропатию (CIPD), хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (CRMO), синдром Черджа-Стросса (CSS) или эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA), рубцующийся пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST (разновидность склеродермии в виде сочетания кальциноза, болезни Рейно, дискинезии пищевода, склеродактилии и телеангиэктазии), болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (ЕоЕ), эозинофильный фасциит, нодозную эритему, первичную криоглобулинемию смешанного типа, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Геноха-Шенлейна (HSP), гестационный герпес или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне), гипогаммаглобулинемию, нефропатию IgA-типа, ассоциированное с иммуноглобулином G4-подтипа (IgG4) склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), миозит с тельцами включения (IBM), интерстициальный цистит (IC), ювенильный артрит, ювенильный

диабет (диабет 1 типа), ювенильный миозит (JM), болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз (LAD), волчанку, болезнь Лайма хроническую, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, многофокальную моторную нейропатию (MMN) или MMN с блокадой проводимости (MMNCB), рассеянный склероз, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, неонатальную волчанку, нейромиеелит зрительного нерва, нейтропению, глазной рубцующийся пемфигOID, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (PR), аутоиммунные нервно-психические расстройства у детей, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями (PANDAS), паранеопластическую дегенерацию мозжечка (PCD), ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, парспланит (периферический увеит), синдром Персонейджа-Тернера, пузырьчатку, периферическую невропатию, околососудистый энцефаломиелит, пернициозную анемию (PA), POEMS-синдром (сочетание полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммапатии и поражений кожи), узловатый полиартериит, полигландулярные синдромы I, II, III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардитомический синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестерон-опосредованный дерматит, псориаз, псориатический артрит, истинную красноклеточную аплазию (PRCA), гангренозную пиодермию, болезнь Рейно, симпатическую рефлекторную дистрофию при реактивном артрите, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног (RLS), ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунную реакцию против сперматозоидов и семенной жидкости, синдром скованного человека (SPS), подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию (SO), артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго, болезнь Фогта-Коянаги-Харада.

В частности, аутоиммунное заболевание опосредовано Т-клетками.

Предпочтительные примеры аутоиммунного заболевания, которое может быть подвергнуто лечению, включают MS, RA, гнездную алопецию, неврит зрительного нерва, IBD, псориаз и диабет. Также включено применение при трансплантации и совместном введении с биологически активными лекарственными средствами, которые подвержены отторжению иммунной системой. Подходящие нейродегенеративные заболевания включают заболевания, в основе которых лежит аутоиммунный компонент, такие как деменция, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и амиотрофический боковой склероз, а также депрессия и шизофрения. Подходящие воспалительные заболевания включают состояния, вызванные реакцией на цитокины или цитокиновым штормом.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении MS.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения MS.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения MS у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Подходящие формы MS включают рецидивирующий ремиттирующий MS (RRMS), вторичный прогрессирующий MS (SPMS), первичный прогрессирующий MS (PPMS) и прогрессирующий рецидивирующий MS (PRMS).

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении RA.

Согласно настоящему изобретению также предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения RA.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения RA у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват можно вводить в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. Дополнительный(е) терапевтический(е) агент(ы) можно вводить совместно, отдельно или последовательно с соединением формулы (I).

Согласно настоящему изобретению предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и дополнительный терапевтический агент.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении аутоиммунного заболевания, где соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно, отдельно или последовательно с дополнительным терапевтическим агентом.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении нейродегенеративного заболевания, где соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно, отдельно или последовательно с дополнительным терапевтическим агентом.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении воспалительного заболевания, где соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят совместно, отдельно или последовательно с дополнительным терапевтическим агентом.

Изобретение также относится к соединениям по изобретению в комбинации с другими подходящими агентами для применения в лечении MS.

Изобретение также относится к соединениям по изобретению в комбинации с другими подходящими агентами для применения в лечении RA.

Обычно пациентам, страдающим MS, одновременно назначают дополнительные терапевтические агенты. Пациентам, страдающим от тяжелого приступа, одновременно с любым лечением могут быть назначены внутривенные кортикостероиды, такие как метилпреднизолон, или такие методы, как плазмаферез.

Последствия повреждения нервных клеток, вызванного MS, приводят к разнообразным формам поражения у пациента. Повреждение нервов может привести к

боли, трудностям в регулировании работы мочевого пузыря и многим другим проблемам. По этой причине пациентам с MS часто назначают дополнительные лекарственные средства, чтобы помочь устранить последствия вызванного MS поражения. Подходящие совместно вводимые средства могут включать:

- при проблемах с мочевым пузырем
 - ботулинический токсин (ботокс),
 - десмопрессин (десмоспрей, десмотабс),
 - оксибутинин (дитропан, лиринел),
 - толтеродин (детрузитол);
- при депрессии
 - амитриптилин (триптафен),
 - флуоксетин (прозак),
 - имипрамин (тофранил),
 - пароксетин (сероксат);
- при эректильной дисфункции
 - алпростадил (каверджект, мьюз, виридал дуо),
 - силденафила цитрат (виагру),
 - тадалафил (сиалис),
 - варденафил (левитру);
- при утомляемости
 - амантадин (лизовир, симметрел),
 - модафинил (провигил);
- при неврите зрительного нерва
 - стероиды;
- при боли
 - амитриптилин (триптафен),
 - карбамазепин (тегретол),
 - габапентин (нейронтин),
 - ибупрофен,
 - имипрамин (тофранил),
 - ламотриджин (ламиктал),
 - фенитоин (эпанутин),
 - прегабалин (лирику);

- при проблемах с ходьбой
 - фампридин (фампиру);
- при аффективной лабильности
 - нудексту;
- при спастичности и спазмах
 - баклофен (лиорезал),
 - ботулинический токсин (ботокс),
 - карбамазепин (тегретол),
 - клоназепам (ривотрил),
 - дантролен (дантриум),
 - диазепам (валиум),
 - габапентин (нейронтин),
 - фенол,
 - тетрагидроканнабинол и каннабидиол (сативекс),
 - тизанидин (занафлекс);
- при треморе
 - клоназепам (ривотрил),
 - таламотомию;
- при невралгии тройничного нерва
 - карбамазепин (тегретол),
 - габапентин (нейронтин),
 - окскарбазепин (трилептал),
 - фенитоин (эпанутин),
 - прегабалин (лирику).

Пациентам с MS обычно вводят и другие терапевтические агенты. Другие подобные лекарственные средства хорошо известны врачам и другим специалистам в терапии.

Композиция

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Композиция по изобретению может быть в форме, подходящей для перорального введения (такой как таблетка, пастилка, твердая или мягкая капсула, водная или

масляная суспензия, эмульсия, диспергируемый порошок или гранулы, сироп или эликсиры), для местного применения (например, в виде крема, мази, геля или водного или масляного раствора или водной или масляной суспензии), для введения посредством ингаляции (в такой форме как тонкоизмельченный порошок или жидкий аэрозоль), для введения при инсуффляции (в такой форме как тонкоизмельченный порошок) или для парентерального введения (в такой форме как, например, стерильный водный или масляный раствор для внутривенного, подкожного, внутримышечного введения или суппозиторий для ректального введения).

Подходящим образом, фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, в частности, в форме таблеток.

Композиции по изобретению могут быть изготовлены традиционными методами с использованием традиционных фармацевтических носителей или эксципиентов, известных в данной области техники. Так, композиции для перорального применения могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, корригентов и/или консервантов.

Специалистам в данной области техники будут очевидны фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по настоящему изобретению, и способы их изготовления. Такие композиции и способы их изготовления можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19-е издание (Mack Publishing Company, 1995).

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, при котором соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или можно применять трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, пастилки (в том числе с жидким наполнителем), жевательные конфеты, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки, овули, спреи, а также жидкие композиции.

Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции можно использовать в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах, и обычно они содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или несколько

эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие композиции также могут быть изготовлены повторным разведением твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в быстрорастворяющихся, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в работе Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 (2001).

Для лекарственных форм в виде таблеток содержание лекарственного средства в зависимости от дозы может составлять от 1 масс.% до 80 масс.% от массы лекарственной формы, в более типичном случае от 5 масс.% до 60 масс.% от массы лекарственной формы. Помимо лекарственного средства таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмалгликолят натрия, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, содержание разрыхлителя может составлять от 1 масс.% до 25 масс.%. В одном из воплощений настоящего изобретения содержание разрыхлителя будет составлять от 5 масс.% до 20 масс.% от массы лекарственной формы. Чтобы придать когезионные свойства композиции в форме таблетки, обычно используют связующие вещества. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Кроме того, таблетки могут содержать разбавители, такие как лактоза (в виде моногидрата, высушенного распылением моногидрата, лактозы безводной и тому подобного), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция. Возможно, что таблетки также могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие вещества, такие как диоксид кремния и тальк. Содержание поверхностно-активных веществ, если они присутствуют, может составлять от 0,2 масс.% до 5 масс.% от массы таблетки, а содержание скользящих веществ может составлять от 0,2 масс.% до 1 масс.% от массы таблетки. Обычно таблетки также содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и

смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Обычно содержание смазывающих веществ составляет от 0,25 масс.% до 10 масс.%. В одном из воплощений настоящего изобретения содержание смазывающих веществ составляет от 0,5 масс.% до 3 масс.% от массы таблетки. Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и маскирующие вкус агенты.

Типичные таблетки содержат вплоть до примерно 80% лекарственного средства, от примерно 10 масс.% до примерно 90 масс.% связующего вещества, от примерно 0 масс.% до примерно 85 масс.% разбавителя, от примерно 2 масс.% до примерно 10 масс.% разрыхлителя и от примерно 0,25 масс.% до примерно 10 масс.% смазывающего вещества.

Для формования таблеток таблеточные смеси могут быть подвергнуты прямому прессованию или прессованию с помощью валика. Альтернативно, перед таблетированием таблеточные смеси или порции смесей могут быть подвергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, гранулированию в результате застывания расплава или гранулированию экструзией. Конечная композиция может содержать один или более слоев и может быть покрыта оболочкой или может не иметь покрытия; она даже может быть инкапсулирована. Технологии изготовления таблеток обсуждаются в H. Lieberman and L. Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, Marcel Dekker, N.Y., 1980.

Принимаемые перорально пленки для применения в медицине или ветеринарии обычно представляют собой гибкие растворимые в воде или набухающие в воде тонкие пленочные лекарственные формы, которые могут быть быстрорастворимыми или мукоадгезивными и обычно содержат соединение по изобретению, пленкообразующий полимер, связующее вещество, растворитель, смачивающий агент, пластификатор, стабилизатор или эмульгатор, модифицирующий вязкость агент и растворитель. Некоторые компоненты композиции могут выполнять более одной функции. Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов и обычно присутствует в диапазоне 0,01-99 масс.%, в более типичном случае в диапазоне 30-80 масс.%. Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты и усилители вкуса и запаха, консерванты, агенты, стимулирующие слюноотделение, охлаждающие агенты, соразтворители (в том числе масла), смягчающие вещества, объемообразующие агенты, противовспенивающие агенты, поверхностно-активные вещества и маскирующие вкус

агенты. Пленки по изобретению обычно изготавливают путем сушки выпариванием тонких водных пленок, нанесенных на легкоснимающуюся подложку или бумагу. Это может быть выполнено в сушильном шкафу или в туннельной сушилке, обычно в сушилке, в которой сушка объединена с нанесением покрытия, или сублимационной сушкой или вакуумированием.

Можно приготовить твердые композиции для перорального введения с немедленным и/или модифицированным высвобождением. Модифицированное высвобождение включает отсроченное, длительное, прерывистое, регулируемое, направленное и программируемое высвобождение. Композиции с модифицированным высвобождением, подходящие для задач данного изобретения, описаны в патенте США № 6106864. Подробные сведения о других подходящих технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти в Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). Применение жевательной резинки для достижения регулируемого высвобождения описано в WO-A-00/35298.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Такое парентеральное введение включает внутривенное, интраартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства для осуществления инфузии.

Соединения по изобретению также могут быть введены местно в кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально.

Соединения по изобретению также могут быть введены интраназально или посредством ингаляции, обычно в форме сухого порошка (или в чистом виде, или в виде смеси, например, в виде сухой смеси с лактозой, или в виде многокомпонентной частицы, например, в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка, или в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера, насоса, распылителя, атомайзера (предпочтительно атомайзера, в котором применяется электрогидродинамический принцип работы для продуцирования тонкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или

1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или в форме назальных капель. Порошок для интраназального применения может содержать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Находящийся под давлением контейнер, насос, распылитель, атомайзер или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения по изобретению, содержащие, например, этанол, водный раствор этанола или альтернативный агент, подходящий для диспергирования, солюбилизации или увеличения степени высвобождения данного соединения, пропеллент в качестве растворителя и возможно поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Готовую лекарственную форму, перед ее применением в сухой порошковой или суспензионной композиции, микронизируют до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее 5 микрон). Этого можно достичь любым подходящим методом измельчения, таким как помол в спиральной струйной мельнице, помол в струйной мельнице с кипящим слоем, обработка суперкритической жидкостью с образованием наночастиц, гомогенизация при высоком давлении или распылительная сушка.

Можно изготовить капсулы (выполненные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе, которые содержат порошковую смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатора технологических характеристик, такого как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или может быть в форме моногидрата, причем последнее предпочтительно. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящая композиция в виде раствора для использования в атомайзере, в котором применяется электрогидродинамический принцип работы для продуцирования тонкодисперсного тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно срабатывание, и объем срабатывания может варьировать от 1 мкл до 100 мкл. Типичная композиция может содержать соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

В такие композиции по изобретению, предназначенные для интраназального введения, могут быть добавлены подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевая соль сахарина. Композиции для интраназального введения с немедленным и/или модифицированным высвобождением можно приготовить с использованием, например, поли(DL-молочнокогликолевой)кислоты (PGLA). Модифицированное высвобождение включает отсроченное, длительное, прерывистое, регулируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, с подведенным значением pH, стерильном физиологическом растворе.

При использовании в любом из вышеупомянутых способов введения соединения по изобретению могут быть скомбинированы с растворимыми макромолекулярными веществами, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полиэтиленгликоль-содержащие полимеры, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, вкуса, биодоступности и/или стабильности. Например, обнаружено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, как правило полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и комплексы без включения. В качестве альтернативы прямому образованию комплекса с лекарственным средством, циклодекстрин может быть использован в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Наиболее часто используемыми для этих целей являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях международных заявок WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 и WO-A-98/55148.

Количество активного ингредиента (т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата), который скомбинирован с носителем или эксципиентом с получением разовой лекарственной формы, несомненно будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению пациента и конкретного пути введения. Например, композиция, предназначенная для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, 0,5-500 мг активного ингредиента в смеси с соответствующим и подходящим количеством носителя или эксципиента, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 96% от массы всей композиции.

Размер дозы соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата для терапевтических или профилактических целей, естественно, будет варьировать в зависимости от характера и тяжести заболевания, возраста и пола пациента и пути введения, согласно хорошо известным принципам медицины. Примером суточной дозировки может быть, например, 0,5-50 мг/кг массы тела.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соль или сольват можно вводить в форме пролекарства, под которым авторы изобретения понимают соединение, которое разлагается внутри теплокровного животного, такого как человек, с высвобождением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

Примеры

Далее изобретение будет проиллюстрировано приведенными ниже неограничивающими примерами, в которых, если не указано иное:

(1) температуры приведены в градусах по шкале Цельсия ($^{\circ}\text{C}$); процедуры проводили при комнатной температуре или температуре окружающей среды, то есть при температуре в диапазоне 18-25 $^{\circ}\text{C}$;

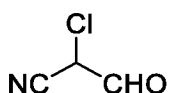
(2) конечные продукты соответствовали протонным и углеродным спектрам ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектральным данным;

(3) выходы приведены только для иллюстрации, и необязательно это выходы, которые могут быть получены в результате кропотливой разработки способа; при необходимости получения большего количества вещества процедуры получения повторяли;

(4) данные ЯМР, если они приведены, указаны в форме дельта-значений для основных диагностических протонов, выраженных числом частей на миллион (млн^{-1}) относительно тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта, которые определены при 400 МГц с использованием, если не указано иное, пердегтерированного диметилсульфоксида (DMSO-d_6) в качестве растворителя; использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; b, уширенный;

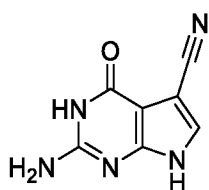
(5) химические символы имеют свои обычные значения; использованы единицы и символы Международной системы единиц (СИ).

2-Хлор-3-оксопропаннитрил



В сухой круглодонной колбе в условиях положительного давления аргона проводили охлаждение суспензии NaOMe (7,14 г; 0,13 моль) в безводном THF (90 мл) до -5°C . По каплям в течение 1 мин с помощью шприца добавляли метилформиат (9 мл; 0,15 моль) и перемешивание продолжали при -5°C в течение 20 мин. Затем по каплям в течение 45 мин через капельную воронку добавляли хлорацетонитрил (8,33 мл; 0,13 моль). Цвет смеси менялся с белого на желтый, и смесь перемешивали в течение еще 2 ч при -5°C , к этому моменту времени реакционная смесь становилась оранжевой. Баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Аликвоту реакционной смеси обрабатывали каплей концентрированной HCl и анализировали тонкослойной хроматографией (TLC), которая показала наличие желаемого продукта с R_f (фактор удерживания) равным 0,45 при элюировании 100%-ным EtOAc. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли концентрированную HCl (12 мл), за это время реакционная смесь становилась вишнево-красной. Полученную суспензию фильтровали через набивку целита и целит промывали EtOAc до тех пор, пока фильтрат не становился бесцветным. Собранные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с использованием водяной бани при температуре не выше 40°C , получая хлор(формил)ацетонитрил в виде черного масла, с количественным выходом, которое использовали без дополнительной очистки.

2-Амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил



К раствору ацетата натрия (6,4 г; 76 ммоль) в воде, прошедшей очистку на системе Миллипор (90 мл), добавляли 2,4-диамино-6-гидроксипиримидин (3,00 г; 24 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Все еще при 50°C по каплям добавляли, используя капельную воронку, раствор неочищенного хлор(формил)ацетонитрила (S2) (3,00 г; 32 ммоль) в воде, прошедшей очистку на системе Милли-Q (mQ) (44 мл), за это время цвет реакционной смеси изменялся на бежевый, и нагревание продолжали в течение 18 ч при 50°C , по окончании этого времени реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и твердое вещество удаляли фильтрованием. Твердое вещество суспендировали в EtOH и добавляли 5 М водный раствор KOH до полного растворения

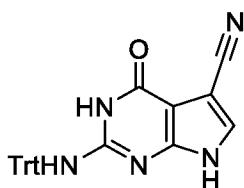
этого твердого вещества. В раствор добавляли активированный уголь и смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего твердое вещество удаляли фильтрованием. Значение pH фильтрата подводили до pH 6, используя концентрированный водный раствор HCl, за это время образовывался осадок, и его собирали фильтрованием. Чтобы окончательно удалить следы воды из твердого вещества, его растворяли в смеси 1/1 толуол/метанол и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество сушили над P₂O₅, получая желаемое соединение (1,68 г; 9,6 ммоль, выход 40%) в виде бежевого твердого вещества.

Точка плавления (т.пл.): выше 250°C (разлож.).

δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 6.49 (2H, bs, NH₂), 7.59 (1H, s), 10.78 (1H, bs), 11.90 (1H, bs).

HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения) (m/z -ES (электрораспыление, режим отрицательных ионов)): обнаружено: 174,0420 ([M - H]⁻ C₇H₄N₅O; рассчитано: 174,0421.

4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил



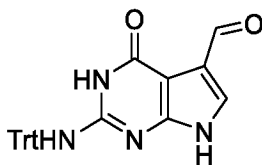
К раствору 2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (0,50 г; 2,85 ммоль) в безводном пиридине (29 мл) в сухой круглодонной колбе в атмосфере аргона добавляли третилхлорид (1,20 г; 4,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем абсорбировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом смеси дихлорметан/MeOH, начиная от 2% MeOH и повышая до 10%. Желаемое соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,63 г; 1,5 ммоль; выход 53%).

Т.пл.: 196-198°C.

δ_H (400 МГц, DMSO-d₆): 7.13-7.26 (15H, m), 7.37 (1H, s), 7.57 (1H, bs), 10.67 (1H, bs), 11.74 (1H, bs, NH).

HRMS (m/z -ES): обнаружено: 418,1665 ([M + H]⁺ C₂₆H₂₆N₅O; рассчитано: 418,1662.

4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид



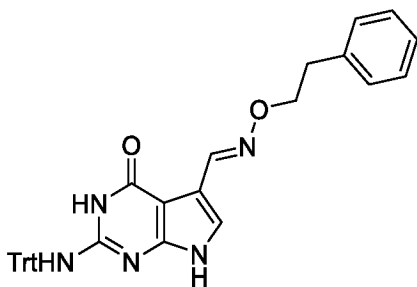
К смеси 4,7-дигидро-4-оксо-2-[(трифенилметил)амино]-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбонитрила (1,30 г; 3 ммоль) с сульфатом аммония (397 мг; 0,3 ммоль) в безводном толуоле (8 мл) в круглодонной колбе добавляли гексаметилдисилазан (HMDS) (6 ммоль; 1,3 мл). Подсоединяли обратный холодильник и колбу нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. В условиях положительного давления неочищенную реакционную смесь солюбилизировали в безводном дихлорметане (8 мл) и охлаждали до -78°C . При этой температуре по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (DiBAL-H) (4,5 мл; 1 М раствор в дихлорметане; 4,5 ммоль). Через 2 часа анализ тонкослойной хроматографией (TLC) (этилацетат (EtOAc), 100%) выявил, что некоторое количество исходного вещества оставалось. Поэтому по каплям добавляли еще 2 мл раствора гидрида диизобутилалюминия (DiBAL-H). Через 1 час реакция была завершена, и добавляли смесь вода/уксусная кислота (9/1; 3,5 мл) при -78°C . Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли смесь этилацетат/вода (1/1, 300 мл) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 часов. Проводили разделение слоев, органический слой промывали рассолом и водные слои экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный реакционный продукт фильтровали через набивку силикагеля с элюированием этилацетатом, получая желтое твердое вещество (1,01 г; 2,38 ммоль; 76%).

Т.пл.: выше 250°C (разлож.)

δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6): 7.15-7.29 (16H, m), 7.54 (1H, bs, NH), 9.99 (1H, s), 10.64 (1H, bs), 11.81 (1H, bs, NH).

HRMS (m/z -ES): обнаружено: 443,1478 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_2$; рассчитано: 443,1478).

4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксим:



Готовили раствор 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегида (300 мг; 0,72 ммоль) и *O*-(2-фенилэтил)гидроксиламина (107 мг; 0,78 ммоль) в MeOH (5 см³). На кончике шпателя добавляли Na₂SO₄ и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, после чего концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (7:3, Нех(гексан(ы))/EtOAc), получая 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксим в виде белого порошка (150 мг; 39%), т.пл.: 188-191°C.

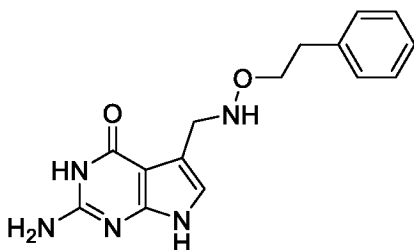
δ_H (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2.89 (2H, t, *J* 6.9), 4.16 (2H, t, *J* 6.9), 6.83 (1H, s), 7.17-7.29 (20H, m), 7.44 (1H, s), 8.29 (1H, s), 10.45 (1H, bs), 11.24 (1H, bs).

δ_C (100 МГц, DMSO-*d*₆): 35.3, 35.4, 70.5, 74.0, 99.1, 110.4, 115.4, 126.5, 127.0, 128.1, 128.7, 129.3, 139.1, 143.7, 145.3, 150.3, 159.0.

HRMS (*m/z* -APCI (химическая ионизация при атмосферном давлении, режим отрицательных ионов)): обнаружено: 540,2393 ([*M* + *H*]⁺ C₃₄H₃₀N₅O₂; рассчитано: 540,2394.

$\nu_{\max}$ (пленка)/см⁻¹: 1630, 1676, 2105, 2927, 3398, 3676.

Пример 1. 2-Амино-5-((фенетоксиамино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он



К раствору 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксима (130 мг; 0,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 см³) добавляли NaCNBH₃ (32 мг; 0,51 ммоль). Для подведения pH до значения приблизительно 3 по каплям добавляли метанольный раствор HCl (1,25 М). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, стараясь поддерживать pH на

уровне 3. При необходимости добавляли дополнительное количество метанольного раствора HCl. Затем реакционную смесь разбавляли H₂O (15 см³) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 10 см³). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, после чего переносили в 1 М раствор HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осажденный продукт выделяли с использованием вакуумной фильтрации и промывали Et₂O, получая соль HCl 2-амино-5-((фенетоксиамино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она в виде белого порошка (35 мг; 50%), 250°C (разлож.).

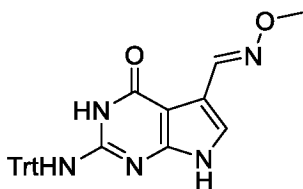
δ_H (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2.90 (2H, t, *J* 6,6), 4.28 (2H, t, *J* 6,6), 4.43 (2H, s), 6.44 (2H, bs), 6.79 (1H, d, *J* 2,2), 7.17-7.27 (5H, m), 10.97 (1H, bs), 11.30 (1H, bs).

δ_C (100 МГц, DMSO-*d*₆): 35.4, 35.6, 66.8, 98.9, 111.4, 117.2, 125.2, 128.2, 129.2, 129.9, 148.3, 125.7, 160.0.

HRMS (*m/z* -APCI): обнаружено: 300,1462 ([M + H]⁺ C₁₅H₁₈N₅O₂; рассчитано: 300,1455.

ν_{max} (пленка)/см⁻¹: 1670, 2531, 3024, 3261.

4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксим:



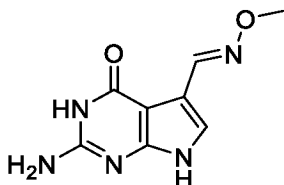
4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксим получали, используя ту же методику, что и в случае 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксима, приведенную выше, за исключением применения метоксиламина гидрохлорида (94,0 мг; 0,78 ммоль) и триэтиламина (156 мкл, 0,78 см³) вместо *O*-(2-фенилэтил)гидроксиламина. Неочищенный продукт реакции очищали флэш-хроматографией (7:3, Нех/EtOAc), получая 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксим в виде белого порошка (137 мг; 42%), в форме индивидуального изомера, т.пл.: 186-190°C.

δ_H (400 МГц, DMSO-*d*₆): 3.74 (3H, s), 6.81 (1H, d, *J* 2,3), 7.17-7.21 (4H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.45 (1H, s), 8.29 (1H, s), 10.44 (1H, bs), 11.26 (1H, bs).

δ_C (100 МГц, DMSO- d_6): 61.4, 70.5, 99.1, 110.3, 115.3, 127.0, 128.1, 129.1, 143.6, 145.3, 150.3, 150.5, 159.0.

$\nu_{\max}$ (пленка)/ cm^{-1} : 1066, 1250, 1552, 1611, 1654, 3663.

Пример 2. 2-Амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксим



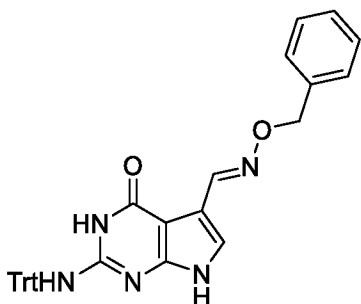
Соединение 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксим растворяли в 1 М растворе HCl в диоксане (9 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, за это время образовывался осажденный продукт. Продукт выделяли посредством вакуумной фильтрации и промывали CH_2Cl_2 , получая соль HCl 2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксима в виде белого порошка (10 мг; 16%), содержащую неразделенную смесь *E/Z*-изомеров в соотношении 97:3, т.пл.: выше 250°C (разлож.).

δ_H (400 МГц, DMSO- d_6): 3.87 (1H, s), 6.18 (2H, bs), 7.38 (1H, s), 7.84 (1H, s), 10.46 (1H, bs), 11.47 (1H, bs).

δ_C (100 МГц, DMSO- d_6): 41.0, 97.8, 109.0, 123.0, 139.4, 150.6, 153.4, 159.5.

$\nu_{\max}$ (пленка)/ cm^{-1} : 1053, 1593, 1672, 2854, 3132.

4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-бензилоксим:



4-Оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-бензилоксим получали, используя ту же методику, что и в случае 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксима, приведенную выше, за исключением использования *O*-

бензилгидроксиламина вместо *O*-(2-фенилэтил)гидроксиламина, и продукт очищали флэш-хроматографией (7:3 Нех/ЕtОAc), получая 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-бензилоксим в виде белого порошка (120 мг; 32%) в форме смеси 9:1 *E/Z*-изомеров, т.пл.: 186-18 °С.

δ_H (400 МГц, DMSO- d_6): *основной изомер* - 5.02 (2H, bs), 6.81 (1H, d, *J* 1.7), 7.17-7.35 (20H, m), 7.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 10.44 (1H, bs), 11.27 (1H, bs);

минорный изомер - 5.13 (s), 7.17-7.35 (m), 7.48 (s), 7.84 (s), 10.51 (bs), 11.37 (bs).

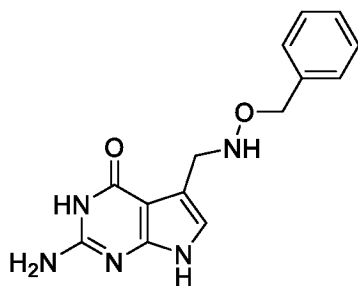
δ_C (100 МГц, DMSO- d_6): *основной изомер* - 70.5, 75.3, 99.1, 110.3, 115.5, 127.0, 127.1, 128.0, 128.1, 128.5, 128.7, 129.1, 138.4, 144.1, 145.3, 150.3, 150.5, 159.0;

минорный изомер - 70.6, 75.8, 98.5, 109.0, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 138.7, 140.0, 145.3, 149.7, 150.8, 159.2 (не все пики видны вследствие перекрывания в ароматической области).

HRMS (*m/z* -APCI): обнаружено: 526,2232 ($[M + H]^+$ C₃₃H₂₈N₅O₂; рассчитано: 526,2237.

ν_{max} (пленка)/см⁻¹: 1656, 2230, 2902, 2973, 3662.

Пример 3. 2-Амино-5-(((бензилокси)амино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он



К раствору 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-бензилоксима (50 мг; 0,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 см³) добавляли NaCNBH₃ (23 мг; 0,36 ммоль). Для подведения pH до значения приблизительно 3 по каплям добавляли метанольный раствор HCl (1,25 М). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, стараясь поддерживать pH на уровне 3. При необходимости добавляли дополнительное количество метанольного раствора HCl. Затем реакционную смесь разбавляли H₂O (15 см³) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 10 см³). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, после чего переносили в 1 М метанольный раствор HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осажденный продукт выделяли с использованием вакуумной фильтрации и промывали Et₂O, получая соль HCl 2-амино-5-(((бензилокси)амино)-

метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она в виде белого порошка (11 мг; 12%), т.пл.: выше 250°C (разлож.).

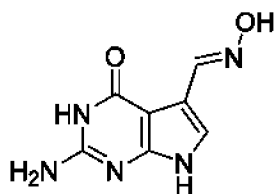
δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6): 4.32 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.34 (2H, bs), 6.79 (1H, s), 7.35-7.36 (5H, m), 10.86 (1H, bs), 11.24 (1H, bs).

δ_{C} (100 МГц, DMSO- d_6): 44.6, 75.1, 99.0, 107.1, 128.4, 129.0, 129.7, 130.3, 134.0, 146.5, 152.6, 159.4.

HRMS (m/z -APCI): обнаружено: 286,1299 ($[M + H]^+$ C₁₄H₁₆N₅O₂; рассчитано: 286,1292.

ν_{max} (пленка)/см⁻¹: 1604, 1672, 2764, 2971.

Пример 4. 2-Амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксим



2-Амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксим получали из 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегида, используя ту же методику, что и в случае 2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-фенетилоксима, приведенную выше, за исключением использования гидроксиламина гидрохлорида и триэтиламина вместо *O*-(2-фенилэтил)гидроксиламина. С соединения 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксим удаляли защитные группы с использованием той же общей методики, описанной выше в Примере 1, за исключением использования 1 М раствора HCl в диоксане, получая соль HCl 2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксима в виде белого порошка (34 мг; 39%), содержащую неразделенную смесь *E/Z*-изомеров в соотношении 92:8, т.пл. выше 250°C (разлож.).

δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6): *основной изомер* - 7.54 (1H, d, *J* 2,4), 7.84 (1H, s), 11.00 (1H, bs), 11.67 (1H, bs),

минорный изомер - 7.16 (d, *J* 2.2), 8.37 (s), 11.81 (bs).

δ_{C} (100 МГц, DMSO- d_6): *основной изомер* - 102.7, 114.6, 129.2, 142.9, 143.0, 156.9, 162.7,

минорный изомер - 102.5, 115.9, 127.9, 146.2, 146.3, 157.6, 163.5.

HRMS (m/z -APCI): обнаружено: 192,0525 ($[M - H]^+$ $C_7H_6N_5O_2$; рассчитано: 192,0527.

$\nu_{\max}$ (пленка)/ cm^{-1} : 1578, 1671, 2625, 2971, 3088, 3676.

В качестве альтернативной методики 2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегид-оксим получали путем обработки 4-оксо-2-(третиламино)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегида (150 мг) *O*-(*трет*-бутилдиметилсилил)гидроксиламином (60 мг) и небольшим количеством безводного сульфата натрия в метаноле (3 мл). После перемешивания в течение 95 мин летучие вещества удаляли и неочищенную реакционную смесь растворяли в этилацетате, после чего промывали 10%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фракции сушили с использованием безводного сульфата магния, после чего удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Проводили очистку колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием 30%-ным этилацетатом в гексане, получая ожидаемый оксим (120 мг). Удаления защитных групп достигали путем обработки охлажденного (0°C) раствора защищенного оксима (100 мг) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и метаноле (0,5 мл) 4 М раствором HCl в диоксане (0,5 мл). Через пять минут охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение еще девяноста минут. Полученный осадок удаляли фильтрованием и три раза промывали эфиром, получая соль HCl 2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбальдегид-оксима в виде белого порошка (35 мг), содержащую неразделенную смесь E/Z-изомеров в соотношении 99:1 в пользу основного изомера, описанного выше.

δ_H (400 МГц, DMSO- d_6): *основной изомер* - 7.54 (1H, d, J 2.4), 7.84 (1H, s), 11.00 (1H, bs), 11.67 (1H, bs).

Для тестирования соединений из Примеров проводили приведенные ниже биологические анализы.

Соединения из примеров тестировали на предмет подтверждения того, что они являются субстратом для кьюин-тРНК-рибозилтрансферазного ферментативного комплекса.

Соединения, способные действовать в качестве субстрата для кьюин-тРНК-рибозилтрансферазного ферментативного комплекса, можно идентифицировать, используя анализ замещения, который описан ниже.

Получение меченой [8- ^{14}C]-гуанином тРНК (тРНК*)

Компоненты добавляли в порядке, указанном в Таблице 1. Перед добавлением раствора 8- ^{14}C -гуанина в реакционную смесь этот раствор нейтрализовали равным объемом (об./об.) 0,01 М раствора NaOH, поскольку [8- ^{14}C]-гуанин поставляется в 0,01 М водном растворе HCl. Синтезированную *in vitro* тРНК человека получали путем транскрипции с использованием РНК-полимеразы бактериофага T7 в сверхчистой не содержащей нуклеаз воде, как описано ранее (Alqasem и др., 2020). Рекомбинантный фермент QTRT1 человека, содержащий N-концевую полигистидиновую метку, и QTRT2 человека, содержащий C-концевую метку TEV-Strep-Tag®II, получали в клетках BL21(DE3) *tgt::Km_r*, как описано ранее (Alqasem и др., 2020).

Таблица 1. Компоненты реакции мечения тРНК [8- ^{14}C]-гуанином

Компонент	Объем (мкл)	Конечная концентрация
1 М Трис-HCl, pH 7,5	7,5	50 мМ
5 М NaCl	0,6	20 мМ
1 М MgCl ₂	0,75	5 мМ
1 М дитиотреит (DTT)	0,3	2 мМ
тРНК ^{Тур} человека	30	10 мкМ
Не содержащая РНКаз H ₂ O	До 469 мкл включительно	
QTRT:QTRT2	21	700 нМ
[8- ^{14}C]-гуанин	10	200 нМ

Реакционную смесь инкубировали в течение 1 часа при 37°C. Реакционную смесь экстрагировали путем добавления равного объема (500 мкл) смеси «кислый» фенол:хлороформ (5:1; pH 4,5) и центрифугировали при 16000 x g в течение 5 мин. Находящуюся сверху водную фазу переносили в новую пробирку емкостью 1,5 мл. Меченную радиоактивным [8- ^{14}C]-гуанином тРНК в третьем положении антикодоновой петли (тРНК*) осаждали путем добавления 0,1 объема (50 мкл) 3 М раствора ацетата натрия (водн.) и 2 объемов этанола (1 мл) и инкубировали в течение ночи при -20°C. На следующее утро тРНК* собирали центрифугированием при 16000 x g в течение 20 мин при 4°C. Осадок после центрифугирования промывали 1 мл охлажденного на льду 70%-ного этанола, не разрушая осадок. Содержащий тРНК* осадок ресуспендировали в 30 мкл воды, не содержащей нуклеаз, и измеряли концентрацию спектрофотометрическим методом по поглощению при длине волны 260 нм (A₂₆₀).

Анализ замещения

Каждую реакцию проводили в трех повторах и инкубирование выполняли в течение 30 мин при 37°C. Каждый из компонентов реакционной смеси добавляли в порядке, показанном в Таблице 2, при этом тРНК* добавляли последней, чтобы инициировать реакцию. «Соединение» относится к соединениям по изобретению, подлежащим исследованию

Таблица 2. Компоненты для анализов замещения [8-¹⁴C]-гуанином

Компонент	Объем (мкл)	Конечная концентрация
1 М Трис-HCl, pH 7,5	7,5	50 мМ
5 М NaCl	0,6	20 мМ
1 М MgCl ₂	0,75	5 мМ
1 М дитиотреитол	0,3	2 мМ
Соединение (конц. 10 мМ раствор)	0,5	50 мкМ
hQTRT1:hQTRT2	8,0	100 нМ
Не содержащая РНКаз H ₂ O	до 90 включительно	-
тРНК* (конц. 1 мкМ раствор)	10	10 мкМ

Через 30 мин реакционные смеси гасили путем смешивания с 2,5 мл охлажденной во льду 10%-ной трихлоруксусной кислотой (ТСА) и помещали на лед на один час для осаждения тРНК. Содержащий РНК осадок собирали посредством вакуумной фильтрации на фильтровальных дисках из стекловолокна GF/C диаметром 2,4 см (установленных в коллектор для вакуумной фильтрации с полимерными фильтрующими элементами от Millipore). Каждый диск промывали 40 мл охлажденной на льду 5%-ной ТСА. Фильтры сушили в вакууме, промывая их 5 мл свежеприготовленного охлажденного на льду 95%-ного этанола. Вакуумный коллектор демонтировали, фильтры извлекали и снова сушили при комнатной температуре, после чего помещали в сцинтилляционные флаконы, содержащие 10 мл Ecoscint A, и измеряли уровни радиоактивности сцинтилляционным методом.

В этом анализе максимальное замещение 50 мкМ основанием кьюином, природным субстратом кьюин-тРНК-рибозилтрансферазного ферментативного комплекса, составляет более 98% по [¹⁴C]-гуанину. Фоновые значения замещения составляли не более 2%. Таким образом, результат замещения не менее 5% считается положительным с точки зрения субстрата для TGT.

Было показано, что все соединения по настоящему изобретению имеют значения замещения не менее 5%, и таким образом показано, что они являются субстратом для ферментативного комплекса TGT.

Чтобы продемонстрировать эффективность соединений по настоящему изобретению в лечении заболевания, проводили анализ соединений в разнообразных моделях заболевания и тестирование выполняли на образцах, взятых у пациентов-людей.

Анализ с использованием синовиальных фибробластов

Для оценки соединений в образцах от человека с ревматоидным артритом использовали приведенный ниже протокол.

Выделение первичных фибробластов: биоптаты синовиальной оболочки при RA подвергали расщеплению коллагеназой 1 типа в концентрации 1 мг/мл (Worthington Biochemical, Freehold, NJ, USA) в среде 1640 от Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI) (GibcoBRL, Paisley, UK) в течение 4 ч при 37°C в увлажненной воздушной атмосфере с 5% CO₂. Диссоциированные клетки выращивали до состояния конфлюентности в среде RPMI 1640, с 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS; GibcoBRL), 10 мл HEPES (N-2-гидроксиэтил-пиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) в концентрации 1 ммоль/л (GibcoBRL), пенициллином (100 единиц/мл; Bioscience), стрептомицином (100 единиц/мл; Bioscience) и фунгицином (0,25 мкг/мл; Bioscience), после чего проводили пассирование. Использовали клетки из пассажей 3-8.

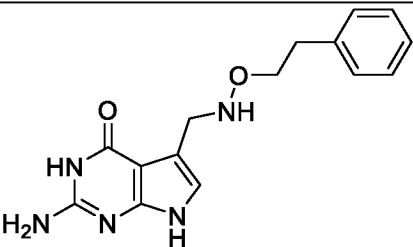
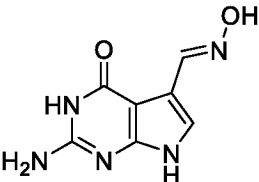
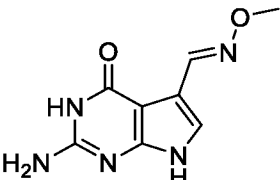
Соединения (200 мкМ) тестировали в трех повторах (n = 3) на синовиальных фибробластах при ревматоидном артрите (RASFC)

Клетки RASFC выращивали до конфлюентности 80% в 48-луночных планшетах. RASFC обрабатывали фактором некроза опухоли (TNF; 10 нг/мл) в присутствии 200 мкМ каждого соединения. Через 24 ч среду заменяли и добавляли свежую среду и соединение. Супернатанты клеток собирали в момент времени 72 ч. Обработанные растворителем DMSO клетки использовали в качестве контрольных (красная пунктирная линия обозначает DMSO-контроль).

Иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) IL-6: в супернатантах культивированных RASFC измеряли уровни провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (IL6) методом специфического ELISA (R&D Systems, UK) в соответствии с условиями производителя.

В данном анализе оценивают продуцирование IL-6 как индикатора активации иммунной системы: чем ниже значение, тем лучше с точки зрения облегчения симптомов

RA. Все соединения по изобретению демонстрировали эффект по сравнению с разбавителем DMSO, который означает отсутствие какого-либо лечения. Кроме того, соединения по изобретению показывали сопоставимую или более высокую активность, чем ингибитор JAK-STAT (передатчиков сигнала и активаторов транскрипции) тофацитиниб (ксельянз, Pfizer). Результаты для конкретных соединений из примеров приведены ниже.

№ примера	Структура	Уровень экспрессии IL6 по сравнению с разбавителем
Разбавитель	--	100%
Положительный контроль	Тофацитиниб	Снижение до 58%
Пример 1		Снижение до 17%
Пример 4		Снижение до 15%
Пример 2		Снижение до 15%

Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ)

Чтобы продемонстрировать эффективность этих соединений в лечении рассеянного склероза, молекулы тестировали в соответствии с общепринятым стандартом «ЕАЕ» как модели MS. Чтобы оценить потенциал действия этих соединений *in vivo*, у мышей индуцировали хроническое ЕАЕ заболевание в монофазной форме, после чего проводили лечение новым химическим соединением (NCE). ЕАЕ заболевание вызывали у самок мышей в возрасте 8-10 недель (C57BL/6) путем подкожной (п.к.) инъекции 200 мкл эмульсии, содержащей 100 мкг пептида миелинового гликопротеина олигодендроцитов (MOG₃₃₋₅₅; Genscript) в 50%-ном полном адьюванте Фрейнда (CFA;

50% CFA, содержащего инактивированные нагреванием микобактерии туберкулеза (4 мг/мл), и 50% неполного адьюванта Фрейнда (Chondrex)). В те же сутки мышам вводили 200 нг коклюшного токсина (Kaketsuken, Japan) внутривбрюшинно (в.б.) и еще раз через двое суток.

Степень тяжести заболевания регистрировали каждые 24 часа и баллы присваивали следующим образом: 0 - норма; 1 - поникший хвост; 2 - нарушенная/шатающаяся походка; 3 - полная слабость задних конечностей; 4 - паралич задних конечностей и передних конечностей; 5 - агония/смерть. Протокол основан на протоколах Nature Protocols для активной индукции экспериментального аллергического энцефаломиелита, и включает методологию присвоения баллов из: Stromnes IM, Goverman JM (2006) Active induction of experimental allergic encephalomyelitis. Nat. Protoc., 1(4): 1810-9.

После достижения клинического балла от 1,5 до 2 животным вводили или 200 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS) в качестве контроля, или 200 мкл раствора имитирующего кьюин соединения из примеров в концентрации 4 мМ внутривбрюшинно (в.б.) один раз в сутки в общей сложности в течение 7 суток.

Как и ожидалось, в ходе эксперимента у контрольных животных отмечалось последовательное ухудшение течения заболевания. Напротив, у больных животных, получавших лечение соединениями из примеров, наблюдалось кратковременное повышение степени тяжести заболевания с последующим постепенным выздоровлением.

В связи с данной заявкой обращается внимание на все статьи и документы, которые поданы одновременно с этим описанием или предшествуют ему и которые открыты для публичного ознакомления с этим описанием, и содержание всех таких статей и документов включено в данное описание посредством ссылки.

Все признаки, раскрытые в этом описании (в том числе любые в прилагаемых формуле изобретения и графических материалах), и/или все стадии любого способа или процесса, раскрытого таким образом, могут быть объединены в любом сочетании, за исключением сочетаний, где по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими.

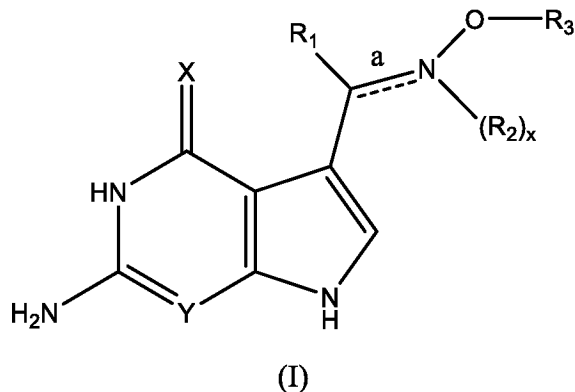
Каждый признак, раскрытый в этом описании (в том числе любые в прилагаемых формуле изобретения и графических материалах), может быть заменен альтернативными признаками, служащими той же, эквивалентной или сходной цели, если прямо не указано

иное. Таким образом, если прямо не указано иное, каждый раскрытый признак представляет собой только один пример из общей серии эквивалентных или схожих признаков.

Данное изобретение не ограничивается подробностями вышеупомянутого(ых) воплощения(ий). Изобретение распространяется на любое новое воплощение или любое новое сочетание признаков, раскрытых в этом описании (в том числе на любые в прилагаемых формуле изобретения и графических материалах), или на любое новое воплощение или любое новое сочетание стадий любого способа или процесса, раскрытого таким образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где:

Y выбран из C или N;

X представляет собой O;

связь *a* представляет собой одинарную или двойную связь;

x равно 1, когда *a* представляет собой одинарную связь, и *x* равно 0, когда *a* представляет собой двойную связь;

R₁ выбран из атома водорода и метила;

R₂ (когда присутствует) выбран из атома водорода и метила;

R₃ выбран из атома водорода, (1-6C)алкила и (1-6C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксигруппы, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y представляет собой N.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₁ представляет собой атом водорода.

4. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где *a* представляет собой двойную связь, и *x* равно 0.

5. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где *a* представляет собой одинарную связь, и *x* равно 1.

6. Соединение формулы (I) по п. 5 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R₂ представляет собой атом водорода.

7. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из атома водорода, (1-3C)алкила и (1-4C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

8. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-6 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R_3 выбран из атома водорода, метила и (1-2C)алкил-фенила, где указанный фенил возможно замещен одним или более (например 1-3) заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкила и галогена (такого как хлор и фтор).

9. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-8 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, выбранные из:

2-амино-5-((фенетоксиамино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она;

2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-*O*-метилоксима;

2-амино-5-(((бензилокси)амино)метил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она; и

2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбальдегид-оксима.

10. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

11. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении заболевания или расстройства, опосредуемого субстратом для пути кьюин-тРНК-рибозилтрансферазы.

12. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении аутоиммунного заболевания.

13. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении рассеянного склероза или ревматоидного артрита.

14. Соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват для применения в лечении нейродегенеративного или воспалительного заболевания или состояния.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

16. Фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I) по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и дополнительный терапевтический агент.

17. Фармацевтический продукт по п. 16, где дополнительный терапевтический агент включает лекарственное средство для лечения аутоиммунного заболевания.