

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032824

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201790389

(22) Дата подачи заявки
2015.08.14

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПИРРОЛОПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТА TLR7

(31) 201410405136.0; 201510392499.X

(32) 2014.08.15; 2015.07.06

(33) CN

(43) 2017.06.30

(86) PCT/CN2015/086909

(87) WO 2016/023511 2016.02.18

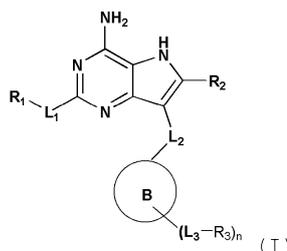
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Дин Чжаочжун, У Хао, Сунь Фей, У
Лифан, Ян Лин (CN)

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

(56) WO-A1-2014081643
WO-A1-2014081644
WO-A1-2014081645
WO-A1-2014056953
CAS. "RN 1392818-28-8". STN REGISTRY,
vol./, no./, 29 August 2012 (29.08.2012)
OTMAR, M. et al.. "Synthesis and
antiproliferative activity of 2,6-diamino-9-benzyl-9-
deazapurine and related compounds", BIOORGANIC
& MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 12, no./, 10 May
2004 (10.05.2004), pages 3187-3195, compound 7

(57) Изобретение относится к пирролопиримидиновому соединению в качестве агониста TLR7 и, в частности, относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, к способу получения таких соединений, к фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и к их применению для получения лекарственного средства против вирусной инфекции.



B1

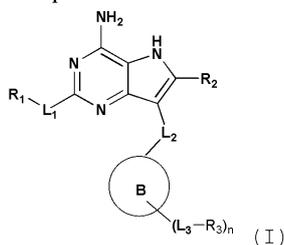
032824

032824

B1

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому пирролопиримидиновому циклическому соединению в качестве агониста TLR7 или его фармацевтически приемлемой соли и, в частности, относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

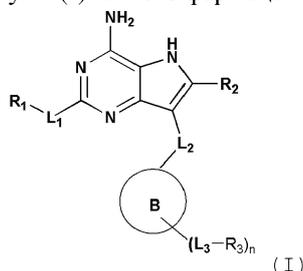


Предпосылки создания изобретения

Toll-подобный рецептор экспрессируется различными иммунными клетками и распознает высокосохраненные структурные мотивы: патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMP), экспрессируемый патогенными микроорганизмами, или ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны (DAMP), высвобождаемые мертвыми клетками. PAMP или DAMP стимулирует Toll-подобный рецептор для запуска сигнального каскада, который индуцирует активацию транскрипционных факторов, таких как AP-1, NF-κB и регуляторные факторы интерферонов (функция реакции на импульс). Это приводит к различным клеточным ответам, включая продукцию интерферонов, провоспалительных цитокинов и эффекторных цитокинов, таким образом, продуцируется иммунный ответ. К настоящему времени обнаружено 13 типов Toll-подобных рецепторов. Toll-подобные рецепторы 1, 2, 4, 5 и 6 большей частью экспрессируются на клеточной поверхности, тогда как Toll-подобные рецепторы 3, 7, 8 и 9 экспрессируются в эндосоме. Различные Toll-подобные рецепторы распознают лиганды, происходящие из различных патогенов. Toll-подобный рецептор 7 (TLR7) экспрессируется с распознаванием лиганда плазматцитоидными дендритными клетками (pDC), индуцируя секрецию интерферона α (IFN-α). Toll-подобный рецептор 7 (TLR7) и Toll-подобный рецептор 8 (TLR8) являются высокоомологичными, и поэтому лиганд TLR7 во многих случаях такой же, как лиганд TLR8. Стимуляция TLR8 главным образом индуцирует продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF-α) и хемоаттрактант. Интерферон α представляет собой одно из лекарственных средств для лечения хронического гепатита В или гепатита С, тогда как TNF-α представляет собой провоспалительный цитокин, чрезмерная секреция которого приводит к тяжелым побочным эффектам. Поэтому селективность в отношении TLR7 и TLR8 является важной для разработки агониста TLR7 для лечения вирусных инфекционных заболеваний. Были сообщения о некоторых агонистах TLR7, таких как имиквимод, резиквимод, GS-9620. Тем не менее, желательно получить новые агонисты TLR7 с лучшей селективностью, активностью и безопасностью. Авторами настоящего изобретения был идентифицирован ряд новых пирролопиримидиновых производных в качестве агонистов TLR7. Предпосылки проведенного исследования можно найти в следующих журналах: Hoffmann, J. A., Nature, 2003, 426, p. 33-38; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual. Rev. Immunology, 2003, 21, 335-376; Ulevitch, R.J., Nature Reviews: Immunology, 2004, 4, 512-520; Coffman, R.L., Nat. Med. 2007, 13, 552-559; Paul A. Roethle, J. Med. Chem. 2013, 56 (18), 7324-7333.

Сущность изобретения

Предоставляется соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где L₁ представляет собой -O-;

L₂ представляет собой -CH₂-;

R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₁₀алкила, где указанный C₁₋₁₀алкил необязательно замещен одним или несколькими R₄;

R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, COOH и -CONH₂;

B выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

L₃ выбран из группы, состоящей из C₀₋₆алкилена и имино, где указанные C₀₋₆алкилен и имино необязательно замещены одним или несколькими R₄;

R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₀циклогидрокарбила и 3-10-членного гетероциклогидрокарбила, где указанные e amino, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₀циклогидрокарбил и 3-10-членный гетероциклогидрокарбил необязательно замещены одним или несколькими R₄; или

R_3 и L_3 вместе со смежным атомом на кольце В образуют насыщенное или ненасыщенное 5-8-членное кольцо, при этом указанное 5-8-членное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_4 ;

n имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_4 выбран из группы, состоящей из галогена, -R, -OR и =O;

R независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-8} алкила,

где гетероциклогидрокарбил относится к неароматической моноциклической, конденсированной полициклической, мостиковой циклической или спироциклической системе, где часть кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O, S(O)_n (где n имеет значение 0, 1 или 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой C;

арил относится к моноциклической или конденсированной полициклической ароматической циклической группе, которая содержит сопряженную π -электронную систему, все кольцевые атомы представляют собой углерод и арил содержит 6-20 атомов углерода;

гетероарил относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, содержащей по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) L_1 представляет собой -O-; L_2 представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, циано и -CONH₂.

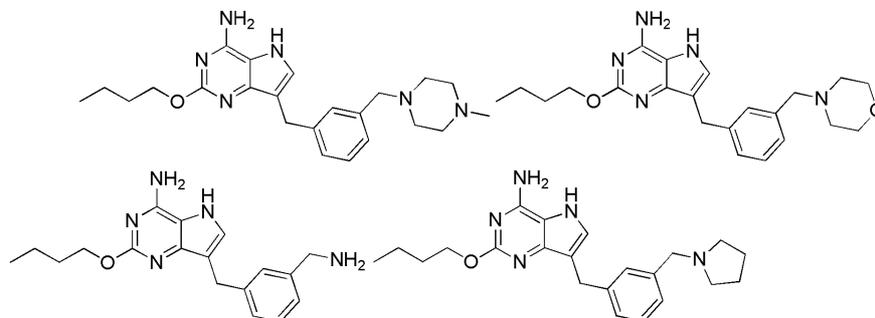
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) В выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) В выбран из группы, состоящей из 5-7-членного арила и 5-7-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) В выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиазанила, тиенила, тиазолила, фурила, оксазолила, тиадиазолила, изоксазолила, оксидиазолила, пирролила, имидазолила, пиазолила, изотиазолила и триазолила. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) В выбран из группы, состоящей из фенила и пиридила.

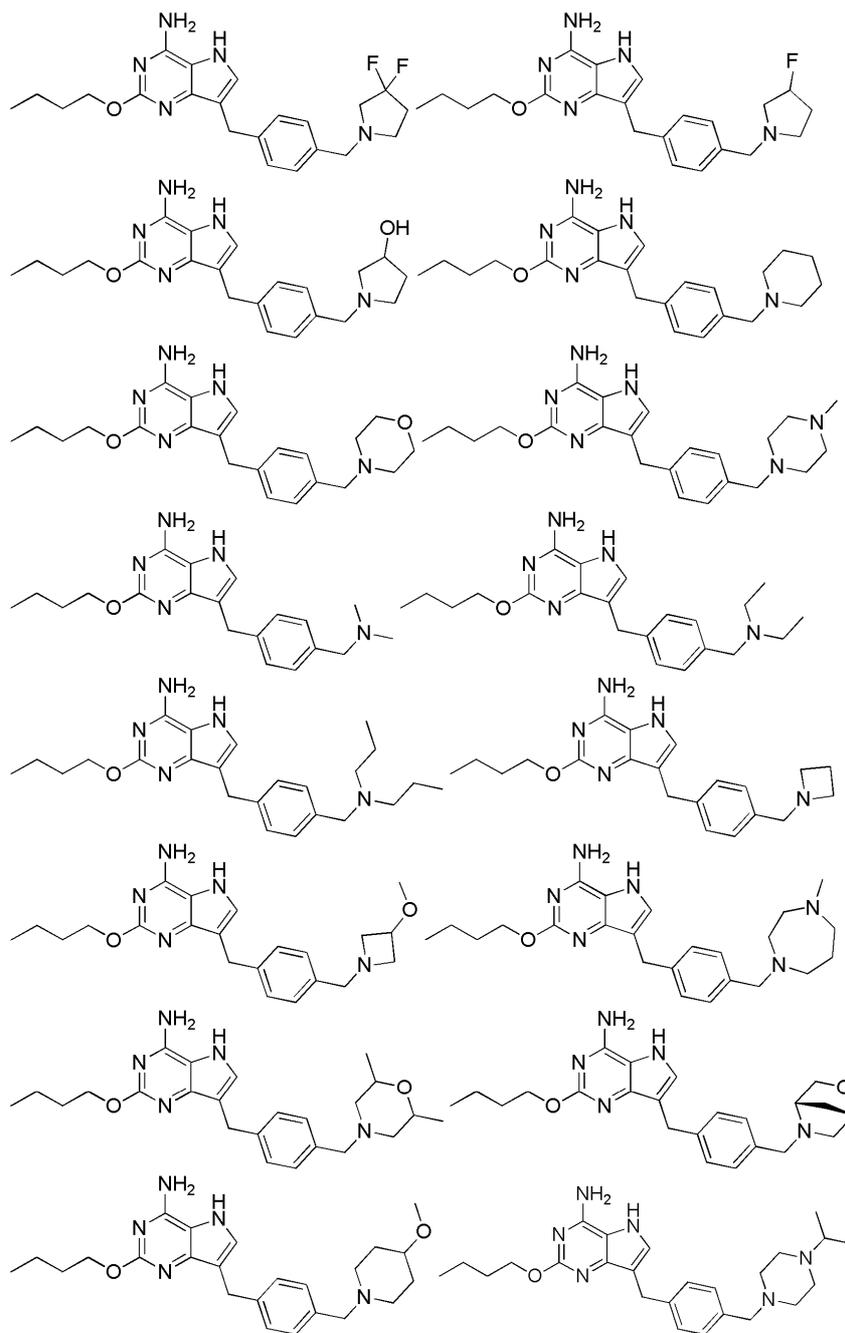
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) L_3 выбран из группы, состоящей из C_{0-6} алкилена, где указанный C_{0-6} алкилен необязательно замещен одним или несколькими R_4 .

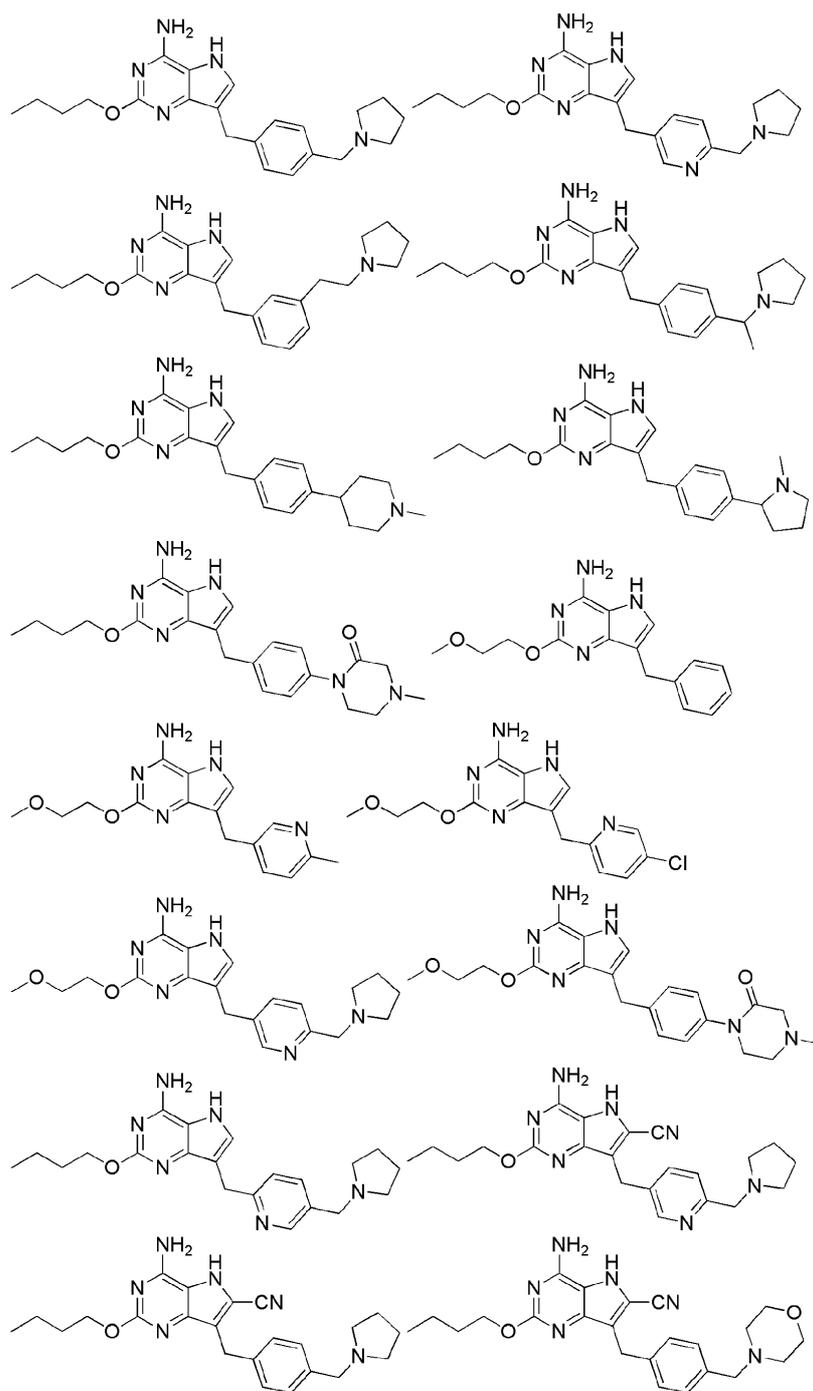
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, амина, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклогидрокарбила и 3-8-членного гетероциклогидрокарбила, где указанные амина, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклогидрокарбил, 3-8-членный гетероциклогидрокарбил необязательно замещены одним или несколькими R_4 ; или R_3 и L_3 вместе со смежным атомом на кольце В образуют насыщенное или ненасыщенное 5-8-членное кольцо, при этом указанное 5-8-членное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_4 .

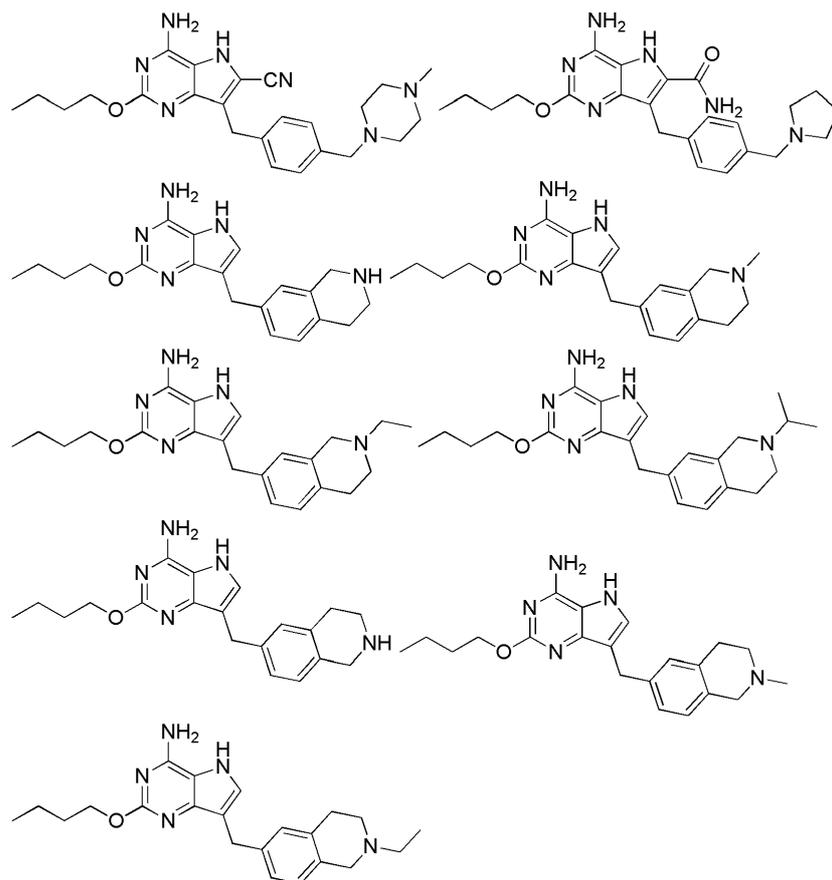
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) R_4 выбран из группы, состоящей из галогена, -R, -OR и =O.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выбрано из следующих соединений:









или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте предоставляется применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения вирусной инфекции.

В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую вирусом лихорадки денге, вирусом желтой лихорадки, вирусом лихорадки Западного Нила, вирусом японского энцефалита, вирусом клещевого энцефалита, вирусом Кунджин, вирусом энцефалита долины Муррея, вирусом американского энцефалита, вирусом омской геморрагической лихорадки, вирусом диареи крупного рогатого скота, вирусом Зика, вирусом гепатита. В одном варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую вирусом гепатита. В другом варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую вирусом гепатита В или вирусом гепатита С.

В другом аспекте предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно получить путем объединения соединения в соответствии с изобретением или его соли с фармацевтически приемлемым носителем. Например, ее можно сформулировать в твердую, полутвердую, жидкую или газообразную лекарственную форму, такую как таблетка, пилюля, капсула, порошок, гранула, мазь, эмульсия, суспензия, раствор, суппозиторий, инъекция, лекарственная форма для ингаляций, гель, микросфера, аэрозоль или подобные.

Типичные пути для введения соединения в соответствии с изобретением, или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, или содержащей его фармацевтической композиции включают, но не ограничиваются этим, пероральное, ректальное, трансмукозальное, энтеральное введение или местное, чрескожное, через ингаляцию, парентеральное, сублингвальное, интравaginaльное, интраназальное, внутриглазное, интраперитонеальное, внутримышечное, подкожное, внутривенное введение.

Фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно получить способами, хорошо известными в данной области техники, такими как традиционное смешивание, растворение, гранулирование, нанесение глянцевого покрытия, растирание в порошок, эмульгирование, лиофилизация или подобные.

Что касается перорального введения, активные соединения можно смешать с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники, для получения фармацевтической композиции. Носители можно использовать для получения композиций соединений в соответствии с изобретением в форме таблеток, пилюль, пастилок, драже, капсул, жидкостей, гелей, взвесей, суспензий

или подобных, полезных для перорального введения пациенту.

Твердую пероральную композицию можно получить традиционными способами смешивания, заполнения или прессования, например следующими способами: смешивание активных соединений с твердыми эксципиентами, необязательно измельчение полученной смеси, добавление других подходящих адъювантов, если необходимо, и затем переработка смеси в гранулы с получением, таким образом, сердцевинки таблетки или драже. Подходящие адъюванты включают, но не ограничиваются этим, связующее, разбавитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, корригент или подобные. Дополнительные примеры включают микрокристаллическую целлюлозу, раствор глюкозы, гель из аравийской камеди, раствор желатина, сахарозную и крахмальную пасту; тальк, крахмал, стеарат магния, стеарат кальция или стеариновую кислоту; лактозу, сахарозу, крахмал, маннит, сорбит или дикальций фосфат; диоксид кремния; натрий кроскармеллозу, предварительно желатинизированный крахмал, натрий крахмалгликолят, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, метилцеллюлозу, агар, карбоксиметилцеллюлозу, перекрестно сшитый поливинилпирролидон или подобные. Сердцевина драже необязательно может иметь покрытие, нанесенное хорошо известными способами, в частности энтеросолюбильное покрытие.

Фармацевтическая композиция может быть полезной для парентерального введения, например, в виде подходящей единичной дозированной формы, такой как стерильный раствор, суспензия или лиофилизированный продукт. Можно использовать подходящие эксципиенты, такие как наполнитель, буфер или поверхностно-активное вещество.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, можно вводить любым подходящим путем и способом, например путем перорального или парентерального введения (например, внутривенного введения). Эффективное количество соединения формулы (I) может составлять от около 0,0001 до 20 мг/кг массы тела/день, например от 0,001 до 10 мг/кг массы тела/день.

Частота введения соединения формулы (I) зависит от потребностей индивидуального пациента, например один, или два, или больше раз в день. Введение может быть прерывистым, например в течение нескольких дней пациент получает суточную дозу соединения формулы (I), а затем в течение нескольких дней или более длительного периода времени пациент не получает суточную дозу соединения формулы (I).

Определения

Если не указано иное, термины и фразы, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или фразу не следует рассматривать как неясные или неопределенные, если они специально не определены. Их следует понимать в соответствии с общим значением. Торговое название, используемое в настоящем описании, относится к соответствующему продукту или активному ингредиенту.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что событие, описанное далее, может произойти или может не произойти. Этот термин охватывает случаи, когда такое событие может произойти или может не произойти. Например, фраза, что этил "необязательно" замещен галогеном, означает, что этил является незамещенным (CH_2CH_3), монозамещенным (например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), полизамещенным (например, CHFCH_2F , CH_2CHF_2 или т.п.) или полностью замещенным (CF_2CF_3). Специалисту в данной области должно быть известно, что применительно к любой группе, содержащей один или несколько заместителей, заместитель или вид замещения, который не может существовать и/или который нельзя синтезировать, не может быть введен.

Выражение C_{m-n} , используемое в настоящем описании, означает, что группа содержит m-n атомов углерода. Например, "C₃₋₁₀циклоалкил" означает, что указанный циклоалкил содержит 3-10 атомов углерода.

Диапазон числовых значений в настоящем описании относится к каждому из целых чисел в этом диапазоне. Например, "C₁₋₁₀" означает, что указанная группа может содержать 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода, 6 атомов углерода, 7 атомов углерода, 8 атомов углерода, 9 атомов углерода или 10 атомов углерода.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на данном атоме замещены заместителем при условии, что валентность такого конкретного атома является нормальной, и соединение после замещения является стабильным. Когда заместитель представляет собой кетонную группу (т.е. =O), замещаются два атома водорода и замещение кетона не будет происходить по ароматической группе.

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается в композиции или структуре больше чем один раз, ее определение является независимым в каждом случае. Поэтому, например, если группа замещена 0-2 заместителями R, группа необязательно может быть замещена максимально двумя R и R независимо выбран в каждом случае. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов возможна, только если такая комбинация будет приводить к стабильному соединению.

Если не указано иное, термин "гетеро" означает гетероатом или гетероатомный радикал (т.е. радикал, содержащий гетероатом), т.е. атомы помимо углерода и водорода, или радикал, содержащий

такие атомы, где гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из O, N, S, P, Si, Ge, Al и В. В одном варианте осуществления, где встречаются два или более гетероатома, эти два или более гетероатома могут быть одинаковыми, или часть или все из этих двух или более гетероатомов могут быть разными.

Термин "галоген" относится к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к -CN группе.

Термин "амино" относится к -NH₂ группе.

Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, состоящей из атомов углерода и водорода, которая связана с остальной частью молекулы через простую связь. Неограничивающие примеры алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-гексил, 2-метилгексил, -CH₂-циклопропил или подобные.

Термин "имино" относится к -NH-.

Термин "циклогидрокарбил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклической углеводородной группе, состоящей из атомов углерода и водорода, которая предпочтительно содержит одно или два кольца. Циклогидрокарбил может иметь моноциклическую, конденсированную полициклическую, мостиковую циклическую или спироциклическую структуру. Неограничивающие примеры циклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.1]гептил, спиро[3.3]гептил или подобные.

Термин "гетероциклогидрокарбил" относится к группе, представляющей собой неароматическую моноциклическую, конденсированную полициклическую, мостиковую циклическую или спироциклическую систему, где часть кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O, S(O)_n (где n имеет значение 0, 1 или 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой C. Такое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным (например, содержит одну или несколько двойных связей, но не содержит полную сопряженную π-электронную систему). Примеры 3-членного гетероциклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, оксиранил, тирианил, азиранил. Примеры 4-членного гетероциклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, оксетанил, тиетанил. Примеры 5-членного гетероциклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, изоксазолидинил, оксазолидинил, изотиазолидинил, 1,1-диоксоизотиазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиразолил, пирролинил, дигидрофуранил, дигидротиофенил. Примеры 6-членного гетероциклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, 1,4-тиоксанил, 1,4-диоксанил, тиоморфолинил, 1,2-1,4-дителианил, дигидропиридил, тетрагидропиридил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, дигидротиопиранил. Примеры 7-членного гетероциклогидрокарбила включают, но не ограничиваются этим, азадициклогептанил, оксадициклогептанил, тиепанил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, азапиро[3.3]гептил или подобные.

Термин "арил" относится к моноциклической или конденсированной полициклической ароматической циклической группе, которая содержит сопряженную π-электронную систему, и все кольцевые атомы представляют собой углерод. Например, арил может содержать 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают, но не ограничиваются этим, фенил, нафтил, антрил или подобные.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, содержащей по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, пиразололил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, триазололил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил или подобные.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к соединению, веществу, композиции и/или дозированной форме, которая в рамках здравого медицинского суждения является подходящей для контакта с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и имеет приемлемое соотношение польза/риск.

В качестве примеров фармацевтически приемлемых солей, например, можно указать следующие: соли металлов, соли аммония, соли, образованные с органическими основаниями, неорганическими кислотами, органическими кислотами, основными или кислотными аминокислотами, или подобные. Неограничивающие примеры солей металлов включают, но не ограничиваются этим, соли щелочных металлов, например натриевую соль, калиевую соль или подобные; соли щелочноземельных металлов, например кальциевую соль, магниевую соль, бариевую соль или подобные; соль алюминия или подобные. Неограничивающие примеры солей, образованных с органическими основаниями, включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные с триметиламино, триэтиламино, пиридином, метилпиридином, 2,6-диметилпиридином, этаноламино, диэтиламино, триэтиламино, циклогексиламино, дициклогексиламино, или подобные. Неограничивающие примеры солей, образованных с неорганическими кислотами, включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные с хлористоводородной кислотой,

бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой или подобные. Неограничивающие примеры солей, образованных с органическими кислотами, включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, шавелевой кислотой, яблочной кислотой, малиновой кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой или подобные. Неограничивающие примеры солей, образованных с основными аминокислотами, включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные с аргинином, лизином, орнитинном или подобные. Неограничивающие примеры солей, образованных с кислотными аминокислотами, включают, но не ограничиваются этим, соли, образованные с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой или подобные.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с изобретением можно получить из исходного соединения, содержащего кислотную или щелочную группу, с использованием традиционных химических процедур. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, органическом растворителе или их смеси. Типично, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, ацетонитрил и т.п., являются предпочтительными.

Некоторые соединения в соответствии с изобретением могут существовать в несольватированной или сольватированной форме, включая форму гидрата. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и обе такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Некоторые соединения в соответствии с изобретением могут существовать в полиморфной или аморфной форме.

Некоторые соединения в соответствии с изобретением могут содержать асимметричный атом углерода (оптический центр) или двойную связь. Рацемат, диастереомер, геометрический изомер и индивидуальный изомер охватываются объемом настоящего изобретения.

Графические представления рацемических, амбискалемических и скалемических или энантиомерно чистых соединений, используемые в настоящем документе, взяты из Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, полностью заштрихованные и заштрихованные отдельными линиями клинья используют для обозначения абсолютной конфигурации стереоцентра. Когда соединение в соответствии с изобретением содержит этиленовую двойную связь(связи) или другой центр(центры) геометрической асимметрии, если не указано иное, *E* и *Z* геометрические изомеры охватываются изобретением. Подобным образом, все таутомерные формы охватываются объемом настоящего изобретения.

Соединение в соответствии с изобретением может иметь специальную геометрическую изомерную или стереоизомерную форму. Такие соединения охватываются настоящим изобретением, включая *cis*- и *trans*-изомеры, (-) и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомер, (D)-изомер, (L)-изомер и рацемическую смесь или другую их смесь, такую как смесь, обогащенную энантиомером или диастереомером, и все смеси охватываются объемом настоящего изобретения. Заместитель, такой как алкил, может содержать другой асимметричный атом углерода. Все изомеры и их смеси охватываются объемом настоящего изобретения.

Оптические (R)- и (S)-изомеры, а также D- и L-изомеры можно получить с использованием хирального синтеза или хирального агента или другой традиционной технологии. Энантиомер соединения в соответствии с изобретением можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют, и желаемый чистый энантиомер получают путем отщепления вспомогательной группы. Альтернативно, когда в молекуле присутствует щелочная функциональная группа (например, амино) или кислотная функциональная группа (например, карбоксил), диастереомерная соль может быть образована с соответствующей оптической кислотой или основанием, с последующим осуществлением разделения диастереомерной соли с использованием фракционной кристаллизации или хроматографии, что хорошо известно в данной области техники, с выделением чистого энантиомера. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров, как правило, осуществляют при помощи хроматографии, в которой используют хиральную стационарную фазу и которую необязательно объединяют с химической дериватизацией (например, карбамат, образованный из амина).

Соединение в соответствии с изобретением может содержать атомный изотоп в неестественном соотношении на одном или нескольких атомах, образующих указанное соединение. Например, соединение может быть мечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или C-14 (^{14}C). Альтернирование всех радиоизотопов соединения, радиоактивных или нет, охватывается объемом настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к таким носителям, которые не вызывают существенного раздражения и не оказывают негативного влияния на биоактивность и свойство активного соединения. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к инертному веществу, которое вводят с активным ингредиентом и которое способствует его введению, и включает, но не ограничивается этим, любое из следующих веществ, одобренных Государственным управлением по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания для введения человеку или животному (например, сель-

скохозяйственным животным): вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, отдушка, поверхностно-активное вещество, смачивающее вещество, диспергирующее вещество, разрыхлитель, суспендирующее вещество, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор. Неограничивающие примеры носителей включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и крахмалы, производное целлюлозы, желатин, растительное масло и полиэтиленгликоль или т.п. Другую информацию, касающуюся носителей, можно найти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Термин "эксципиент", как правило, относится к носителю, разбавителю и/или среде, используемым для формулирования эффективной фармацевтической композиции.

Что касается фармацевтического или фармакологического активного вещества, термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства или вещества, которое не является токсичным, но является достаточным для достижения желаемого эффекта. Что касается пероральной лекарственной формы, "эффективное количество" для активного вещества в композиции относится к количеству, необходимому для достижения желаемого эффекта в комбинации с другим активным веществом в композиции. Эффективное количество может быть определено индивидуально, и оно зависит от возраста и общего состояния реципиента, а также конкретного активного вещества. Эффективное количество в конкретном случае сможет определить специалист в данной области при помощи стандартного испытания.

Термин "активный ингредиент", "терапевтическое средство", "активное вещество" или "активный агент" относится к химическому соединению, полезному для эффективного лечения целевого расстройства, заболевания или состояния.

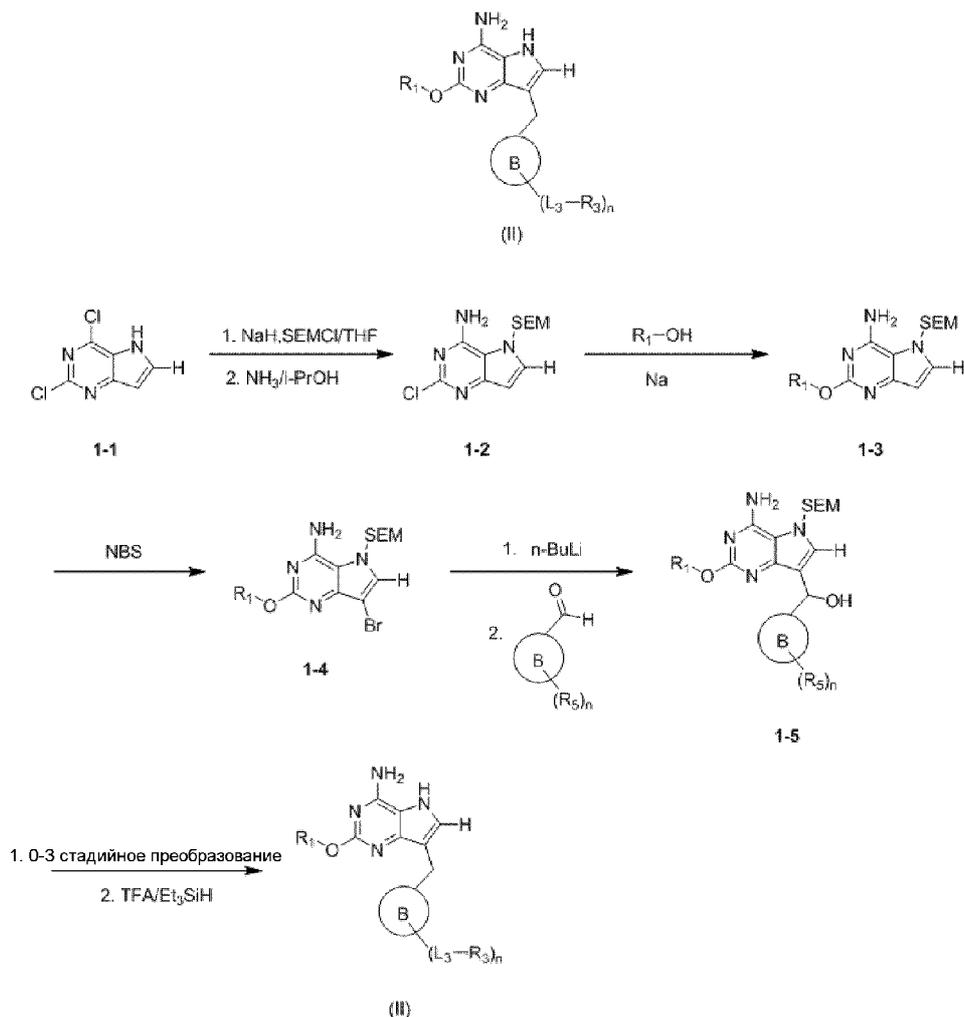
Соединение в соответствии с изобретением можно получить различными способами синтеза, хорошо известными специалистам в данной области, включая конкретные варианты осуществления, проиллюстрированные ниже, варианты осуществления, представляющие собой комбинацию таких конкретных вариантов осуществления с другими способами химического синтеза, а также эквиваленты, хорошо известные специалистам в данной области. Предпочтительные варианты осуществления включают, но не ограничиваются этим, рабочие примеры, представленные в настоящем описании.

Химическую реакцию конкретного варианта осуществления в соответствии с изобретением осуществляют в подходящем растворителе, который должен быть подходящим для химического преобразования и требуемого реагента и вещества в соответствии с изобретением. Для получения соединения в соответствии с изобретением специалисту в данной области иногда необходимо осуществить модификацию или выбор стадии синтеза или реакционной процедуры на основании известных вариантов осуществления.

Одним важным фактором в разработке любой схемы синтеза в данной области техники является выбор подходящей защитной группы для реакционноспособной группы (например, в настоящем изобретении - это амина). Специалист в данной области может обратиться к Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991 by Greene and Wuts. Указанные выше ссылочные документы включены в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Соединение общей формулы (II) сможет получить специалист в области органического синтеза с использованием стандартных процедур в соответствии со следующей схемой 1.

Общая схема 1

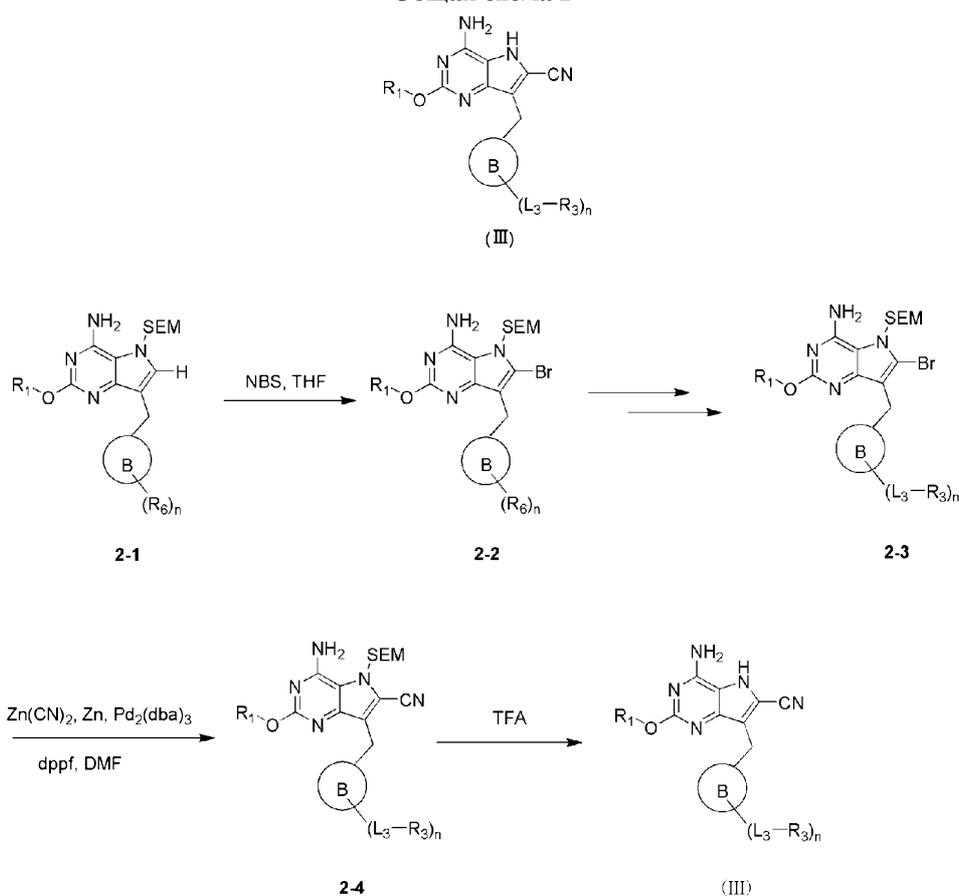


Исходя из 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1-1) (коммерческий реагент), осуществляли SEM-защиту и затем замещение группой NH₃ с получением 2-хлор-5-((2-(триметилсилил)этоксил)-метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (1-2). Различные спирты (общая формула R₁OH), такие как н-бутанол, использовали для получения алкоксида натрия в присутствии натрия, который затем замещали с получением промежуточного соединения (1-3). Промежуточное соединение подвергали взаимодействию с NBS с получением бромида (1-4).

Бромид (1-4) под действием н-бутиллития преобразовывали в литиевую соль с заменой Br. Литиевую соль подвергали взаимодействию с альдегидом (R₅ выбран из группы, состоящей из формальдегидной группы или L₃-R₃ с необязательной защитной группой) с получением вторичного спирта (1-5). Вторичный спирт (1-5) подвергали 0-3-стадийному преобразованию, восстановлению трифторуксусной кислотой, триэтилсилианом и удалению защиты с получением конечного продукта (II).

Соединение общей формулы (II) по настоящему изобретению сможет получить специалист в области органического синтеза в соответствии со следующей схемой 2 с использованием стандартных процедур.

Общая схема 2



Исходя из промежуточного соединения (2-1) (R₆ выбран из группы, состоящей из метилового эфира карбоксилата), бромид (2-2) получали через взаимодействие с NBS. Бромид (2-2) затем подвергали 1-3-стадийной реакции (такой как восстановление до альдегида при помощи DIBAL-H, с последующим аминированием с использованием пиррола в метанольном растворителе через восстановление с помощью NaBH₃CN) с получением еще одного бромида (2-3). Бромид (2-3) преобразовывали в 2-цианосоединение (2-4) в условиях Zn(CN)₂/Zn/Pd₂(dba)₃/dppf/DMF. SEM удаляли с использованием трифторуксусной кислоты с получением конечного продукта (III).

Специалисту в данной области будет понятно, что для получения соединения в соответствии с изобретением порядок стадий на схемах 1 и 2 может быть другим, что также охватывается объемом настоящего изобретения.

Примеры используются для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как его ограничение.

Используемые растворители являются коммерчески доступными, и их можно использовать без дополнительной очистки. Реакции, как правило, осуществляли в инертной атмосфере в безводном растворителе. Данные протонного магнитного резонанса получали с использованием спектрометра Bruker Avance III 400 (400 МГц), с химическим сдвигом, показанным как (м.д.) в слабом поле от тетраметилсилана. Масс-спектрометрию осуществляли на Agilent 1200 plus 6110 (&1956A). ЖХ/МС или Shimadzu MC включает DAD: SPD-M20A(LC) и детектор Shimadzu Micromass 2020. Масс-спектрометр был снабжен электрораспылительной ионизацией (ESI), работающей в положительном или отрицательном режиме.

В настоящем документе используются следующие сокращения:

водн.: водный;

SEMCl: (2-(хлорметоксил)этил)триметилсилан;

экв.: эквивалент;

1,3-DPPP: 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан;

DCM: дихлорметан;

PE: петролейный эфир;

DMF: N,N-диметилформамид;

NMP: N-метилпирролидинон;

EtOAc: этилацетат;

i-PrOH: изопропанол;

EtOH: этанол;
 MeOH: метанол;
 THF: тетрагидрофуран;
 BPO: бензоил пероксид;
 BOC: трет-бутилоксикарбонил;
 HOAc: уксусная кислота;
 NaCNBH₃: натрия цианоборогидрид;
 LAH: литийалюминийгидрид;
 9-BBN: 9-борабициклононан;
 MsCl: метансульфонилхлорид;
 RT: комнатная температура;
 O/N: в течение ночи;
 Boc₂O: ди-трет-бутилдикарбонат;
 TFA: трифторуксусная кислота;
 TFAA: ангидрид трифторуксусной кислоты;
 TEA: триэтиламин;
 DIBAL-H: диизобутилалюминийгидрид;
 NBS: бромсукцинимид;
 DPPF: 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;
 Ph₃P: трифенилфосфин;
 Pd(OAc)₂: ацетат палладия;
 Pd(PPh₃)₂Cl₂: бис-(трифенилфосфин)палладий хлорид;
 Pd₂(dba)₃: трис-(бензилиденацетон)дипалладий;
 XANTPHOS: 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен;
 n-BuLi: n-бутиллитий.

Названия соединений получали вручную или с использованием программы ChemDraw®. Использовали названия коммерчески доступных соединений, представленные в каталоге поставщика.

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии осуществляли на системе Shimadzu LC20AB, снабженной автоматическим пробоотборником Shimadzu SIL-20A и Japanese Shimadzu DAD: детектором SPD-M20A, на хроматографической колонке Ximate C18 (3 мкм наполнитель, 2,1×300 мм). 0-60AB 6 мин способ: использовали линейный градиент, где элюирование начинали с 100% A (A представлял собой водный раствор с 0,0675% TFA) и завершали с 60% B (B представлял собой 0,0625% TFA в MeCN) (общее время = 4,2 мин), и затем 60% B использовали для элюирования в течение 1 мин. Хроматографическую колонку затем уравнивали в течение 0,8 мин для достижения 100:0, и общая продолжительность цикла составляла 6 мин. 10-80AB 6 способ: использовали линейный градиент, где элюирование начинали с 90% A (A представлял собой водный раствор с 0,0675% TFA) и завершали с 80% B (B представлял собой 0,0625% TFA в ацетонитриле) (общее время = 4,2 мин), и затем 80% B использовали для элюирования в течение 1 мин. Хроматографическую колонку затем уравнивали в течение 0,8 мин для достижения 90:10, и общая продолжительность цикла составляла 6 мин. Температура колонки 50°C, и скорость составляла 0,8 мл/мин. Диодно-матричный детектор работал в диапазоне длин волн 200-400 нм.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) осуществляли на силикагеле GF254 от Sarpont-group. Детекцию пятен осуществляли в УФ-свете, и в некоторых случаях также можно использовать другие способы. В этих случаях тонкий слой покрывали йодом (около 1 г йода добавляли в 10 г силикагеля при полном смешивании), ванилиновым альдегидом (около 1 г ванилинового альдегида растворяли в 100 мл 10% H₂SO₄), нингидрином (доступный от Aldrich) или определенным проявителем (полностью смешивали (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 5 г (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆, 450 мл H₂O и 50 мл концентрированной H₂SO₄) и осуществляли детекцию соединения. С использованием способа, подобного тому, который описан в Still, W.C.; Kahn, M.; and Mitra, M. *Journal of Organic Chemistry*, 1978, 43, 2923-2925, колоночную флэш-хроматографию осуществляли на 40-63 мкм (230-400#) силикагеле от Silicycle. Обычные растворители в колоночной флэш-хроматографии или тонкослойной хроматографии включали смесь дихлорметан/метанол, этилацетат/метанол и гексан/этилацетат.

Анализ методом препаративной хроматографии осуществляли на Gilson-281 Prep LC 322 системе с Gilson UV/VIS-156 детектором, и хроматографическая колонка представляла собой Agella Venusil ASB Prep C18, 5 мкм, 150×21,2 мм; Phenomenex Gemini C18, 5 мкм, 150×30 мм; Boston Symmetrix C18, 5 мкм, 150×30 мм; или Phenomenex Synergi C18, 4 мкм, 150×30 мм. Использовали низкий градиент ацетонитрил/вода для элюирования соединения, когда скорость составляла около 25 мл/мин, где вода содержала 0,05% HCl, 0,25% HCOOH или 0,5% NH₃·H₂O, и общая продолжительность цикла составляла 8-15 мин.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: фармакодинамика *in vivo* в мышинной модели HDI, инфицированной вирусом гепатита В (плазма).

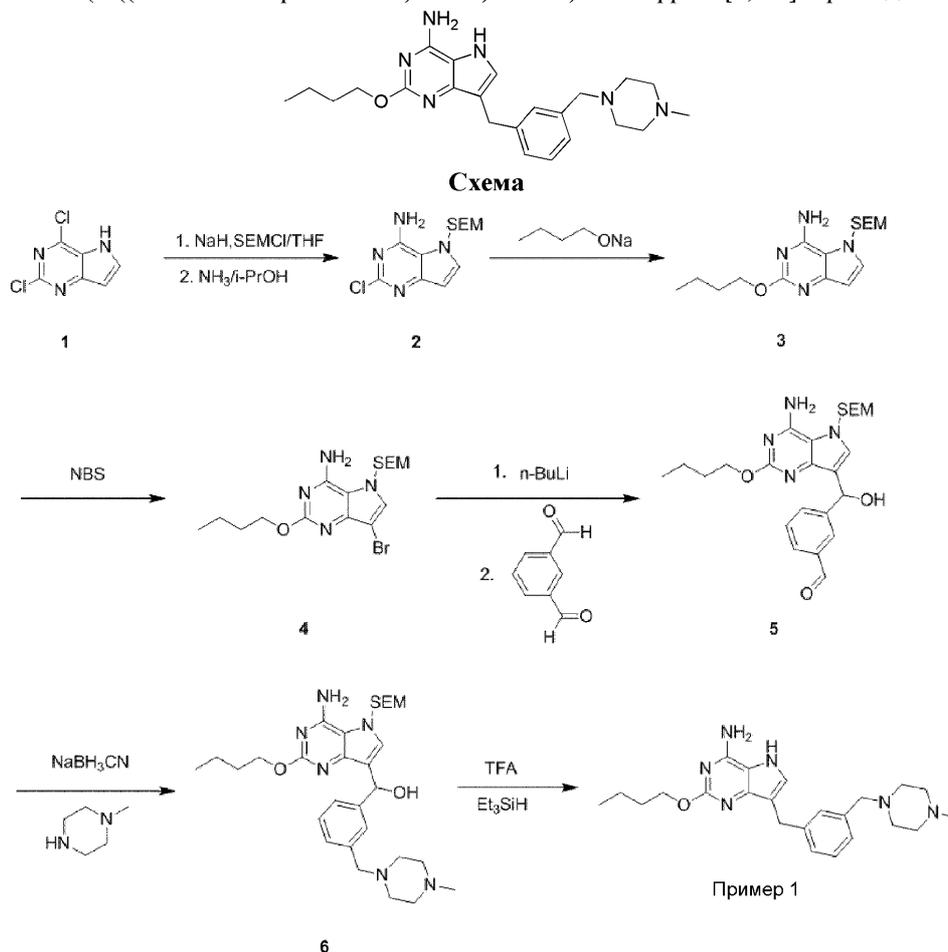
Фиг. 2: фармакодинамика *in vivo* в мышинной модели HDI, инфицированной вирусом гепатита В (печень).

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как ограничение его объема.

Пример 1.

2-Бутокси-7-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Процедуры примера 1.

Стадия А. 2,4-Дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (4 г, 21,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), к этому раствору добавляли гидрид натрия (1,03 г, смесь 60% в минеральном масле, 25,6 ммоль) по порциям при 0°C. Жидкую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли по каплям (2-(хлорметоксил)этил)триметилсилан (3,9 г, 23,5 ммоль). Смесь снова перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир от 5 до 10%) с получением 2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (5,8 г, 85%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 318 $[M+H]^+$.

Стадия В. В 1000 мл реакторе высокого давления смешивали 2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (5 г, 15,8 ммоль), изопропанол (15 мл) и водный раствор аммиака (250 мл) и смесь перемешивали при 100-110°C в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры смесь разбавляли водой (250 мл) и фильтровали с получением 2-хлор-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (4 г, 85%), который использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z : 299 $[M+H]^+$.

Стадия С. 2-Хлор-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (4 г, 13,4 ммоль) и буюксид натрия (5,15 г, 53,6 ммоль) растворяли в н-бутаноле (55 мл). Смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 8 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры смесь разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир от 15 до 25%) с получением 2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (4,1 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 337 [M+H⁺].

Стадия D. 2-Буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (4 г, 12 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл). NBS (2,2 г, 12,5 ммоль) формулировали в виде насыщенного раствора в безводном тетрагидрофуране и добавляли в указанный выше раствор в течение 20 мин при температуре ниже 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и разбавляли соевым раствором (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир от 5 до 15%) с получением 7-бром-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (3,85 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 415, 417 [M+H⁺].

Стадия E. При -78°C н-бутиллитий (2,5 М, 12 мл, 30 ммоль) добавляли в раствор 7-бром-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (3 г, 7,25 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем медленно добавляли раствор 1,3-бензолдиальдегида (1,26 г, 9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл). Смесь снова перемешивали в течение 30 мин при -78°C, затем выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 1,1 г 3-((4-амино-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(гидроксил)метил)бензальдегида в форме соли.

MS (ESI) m/z: 471 [M+H⁺].

Стадия F. При 0°C к раствору 3-((4-амино-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(гидроксил)метил)бензальдегида (200 мг, 0,43 ммоль) и 1-метилпиперазина (87 мг, 0,87 ммоль) в этаноле (2,5 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (40 мг, 0,64 ммоль) по порциям при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-амино-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола, который использовали непосредственно на следующей стадии.

MS (ESI) m/z: 555 [M+H⁺].

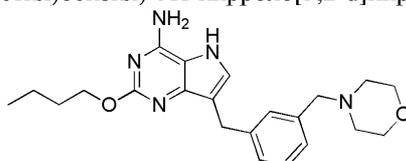
Стадия G. К раствору (4-амино-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола (100 мг) в трифторукусной кислоте (2 мл) добавляли триэтилсилан (0,4 мл) по порциям при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч в атмосфере азота и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в безводном растворе карбоната калия (100 мг) в метаноле (5 мл). Смесь снова перемешивали при 50°C в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 36 мг 2-буюкси-7-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин трифторацетата.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,33-7,21 (м, 4Н), 4,55 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 3,29-3,24 (м, 4Н), 2,87-2,80 (м, 7Н), 1,87-1,80 (м, 2Н), 1,56-1,49 (м, 2Н), 1,02 (т, J=6,8 Гц, 3Н).

MS (ESI) m/z: 409 [M+H⁺].

Пример 2.

2-Буюкси-7-(3-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия A. (4-Амино-2-буюкси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(3-(морфолинометил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 1, где использовали мор-

фолин вместо 1-метилпиперазина на стадии F.

ЖХМС (ESI) m/z: 542 [M+H⁺].

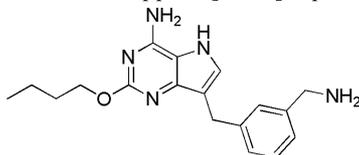
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(3-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,41 (с, 2H), 7,35-7,24 (м, 5H), 4,49 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,77-3,75 (м, 4H), 2,77-2,73 (м, 4H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,01 (т, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Пример 3.

7-(3-(Аминометил)бензил)-2-бутоксиг-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(3-(аминометил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 1, но при этом использовали ацетат аммония вместо 1-метилпиперазина на стадии F.

ЖХМС (ESI) m/z: 472 [M+H⁺].

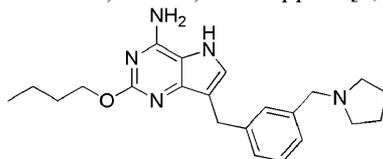
Стадия В. 7-(3-(Аминометил)бензил)-2-бутоксиг-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,31-7,15 (м, 4H), 7,06 (с, 1H), 4,32 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 2H), 1,01 (т, J=1,4 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 326 [M+H⁺].

Пример 4.

2-Бутоксиг-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 1, но при этом использовали пирролидин вместо 1-метилпиперазина на стадии F.

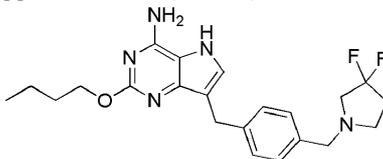
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,50 (с, 2H), 7,41-7,28 (м, 5H), 4,45 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,31-3,29 (м, 4H), 2,10-2,07 (м, 4H), 1,81-1,76 (м, 2H), 1,54-1,49 (м, 2H), 1,01 (т, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 380 [M+H⁺].

Пример 5.

2-Бутоксиг-7-(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. 4-((4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(гидроксиг)метил)бензальдегид получали в соответствии с примером 1, но при этом использовали 1,4-бензолдиальдегид вместо 1,3-бензолдиальдегида на стадии Е.

ЖХМС (ESI) m/z: 471 [M+H⁺].

Стадия В. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 1, но при этом использовали 3,3-дифторпирролидин вместо 1-метилпиперазина на стадии F.

ЖХМС (ESI) m/z: 562 [M+H⁺].

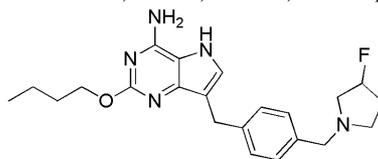
Стадия С. 2-Бутоксиг-7-(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,28-7,15 (м, 4H), 7,04 (с, 1H), 4,30 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,88-2,71 (м, 4H), 2,30-2,19 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 416 [M+H⁺].

Пример 6.

2-Бутокси-7-(4-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 3-фторпирролидин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 544 [M+H⁺].

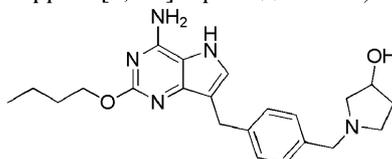
Стадия В. 2-Бутокси-7-(4-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,30-7,24 (м, 4Н), 7,06 (с, 1Н), 5,24-5,08 (м, 1Н), 4,32 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,69-3,57 (м, 2Н), 2,88-2,65 (м, 4Н), 2,45-2,43 (м, 1Н), 2,25-2,11 (м, 1Н), 2,02-1,91 (м, 1Н), 1,78-1,73 (м, 2Н), 1,57-1,50 (м, 2Н), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 398 [M+H⁺].

Пример 7.

1-(4-((4-Амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)бензил)пирролидин-3-ол



Стадия А. 1-(4-((4-Амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(гидроксил)метил)бензил)пирролидин-3-ол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали пирролидин-3-ол вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 542 [M+H⁺].

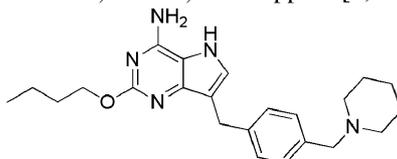
Стадия В. 1-(4-((4-Амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)бензил)пирролидин-3-ол формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,43 (с, 2Н), 7,45-7,39 (м, 4Н), 7,25 (с, 1Н), 4,53 (м, 1Н), 4,44-4,27 (м, 2Н), 4,04 (с, 2Н), 3,54-3,47 (м, 1Н), 3,38-3,36 (м, 4Н), 3,22-3,19 (м, 1Н), 2,28-2,24 (м, 1Н), 2,05-2,01 (м, 1Н), 1,82-1,76 (м, 2Н), 1,56-1,50 (м, 2Н), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Пример 8.

2-Бутокси-7-(4-(пиперидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали пиперидин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 540 [M+H⁺].

Стадия В. 2-Бутокси-7-(4-(пиперидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 4,30 (т, J=6,6 Гц, 2Н), 3,98 (с, 2Н), 3,47 (с, 2Н), 2,42 (с, 4Н), 1,77-1,73 (м, 2Н), 1,60-1,57 (м, 4Н), 1,52-1,46 (м, 4Н), 0,99 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 394 [M+H⁺].

Пример 9.

2-Бутокси-7-(4-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-(морфолинометил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использо-

вали морфолин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 542 $[M+H]^+$.

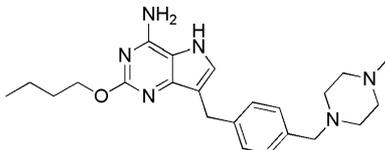
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(4-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,03 (с, 1Н), 4,29 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 3,96 (с, 2Н), 3,67-3,64 (м, 4Н), 3,46 (с, 2Н), 2,43 (с, 4Н), 1,77-1,72 (м, 2Н), 1,55-1,45 (м, 2Н), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 396 $[M+H]^+$.

Пример 10.

2-Бутоксиг-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 1-метилпиперазин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.

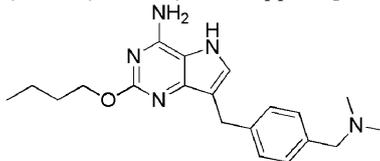
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 4,31 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 2,49-2,26 (м, 11Н), 1,79-1,72 (м, 2Н), 1,56-1,47 (м, 2Н), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 409 $[M+H]^+$.

Пример 11.

2-Бутоксиг-7-(4-((диметиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(4-((диметиламино)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали диметиламин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$.

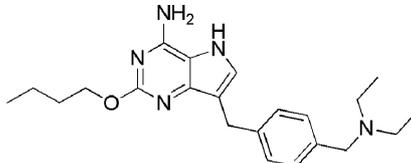
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(4-((диметиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,48 (с, 2Н), 7,41 (с, 4Н), 7,26 (с, 1Н), 4,43 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 4,06 (с, 2Н), 2,79 (с, 6Н), 1,79 (м, $J=6,8$ Гц, 2Н), 1,55-1,49 (м, 2Н), 1,01 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 354 $[M+H]^+$.

Пример 12.

2-Бутоксиг-7-(4-((диэтиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксиг-5-((2-(триметилсилил)этоксиг)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(4-((диэтиламино)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали диэтиламин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 528 $[M+H]^+$.

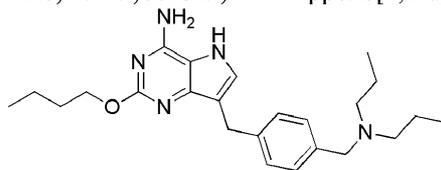
Стадия В. 2-Бутоксиг-7-(4-((диэтиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,48 (с, 2Н), 7,42 (с, 4Н), 7,25 (с, 1Н), 4,41 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,28 (с, 2Н), 4,06 (с, 2Н), 3,20-3,15 (м, 4Н), 1,82-1,77 (м, 2Н), 1,55-1,49 (м, 2Н), 1,34 (т, $J=6,8$ Гц, 6Н), 1,01 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 382 $[M+H]^+$.

Пример 13.

2-Бутоксигруппированный-7-(4-((дипропиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксигруппированный-5-((2-(триметилсилил)этоксигруппированный)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((дипропиламино)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали дипропиламин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 556 [M+H⁺].

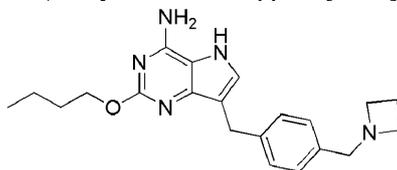
Стадия В. 2-Бутоксигруппированный-7-(4-((дипропиламино)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,29-7,19 (м, 4Н), 7,04 (с, 1Н), 4,32 (т, J=6,5 Гц, 1Н), 3,99 (с, 2Н), 3,55 (с, 2Н), 2,41-2,37 (м, 4Н), 1,78-1,74 (м, 2Н), 1,57-1,47 (м, 6Н), 1,00 (т, J=7,4 Гц, 3Н), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 6Н).

МС (ESI) m/z: 410 [M+H⁺].

Пример 14.

7-(4-(Азетидин-1-илметил)бензил)-2-бутоксигруппированный-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксигруппированный-5-((2-(триметилсилил)этоксигруппированный)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-(азетидин-1-илметил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали азетидин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 512 [M+H⁺].

Стадия В. 7-(4-(Азетидин-1-илметил)бензил)-2-бутоксигруппированный-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 4,31 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 3,98 (с, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 3,30-3,27 (м, 4Н), 2,15-2,10 (м, 2Н), 1,78-1,73 (м, 2Н), 1,56-1,52 (м, 2Н), 1,01 (т, J=6,8 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 366 [M+H⁺].

Пример 15.

2-Бутоксигруппированный-7-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксигруппированный-5-((2-(триметилсилил)этоксигруппированный)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 3-метоксиазетидин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 542 [M+H⁺].

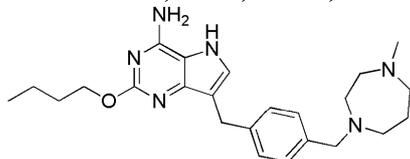
Стадия В. 2-Бутоксигруппированный-7-(4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,04 (с, 1Н), 4,31 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 4,06-4,04 (м, 1Н), 3,98 (с, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,54-3,52 (м, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 3,04-3,02 (м, 2Н), 1,78-1,73 (м, 2Н), 1,56-1,52 (м, 2Н), 1,01 (т, J=6,8 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 396 [M+H⁺].

Пример 16.

2-Бутоксигруппированный-7-(4-((4-метил-1,4-диазепан-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. ((4-Амино-2-бутоксид-5-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 1-метил-1,4-дiazепан вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 569 [M+H⁺].

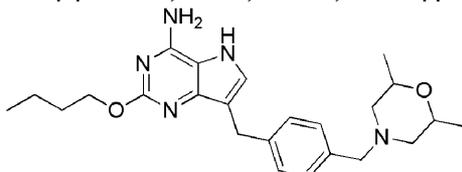
Стадия В. 2-Бутоксид-7-(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,41 (с, 3Н), 7,34-7,24 (м, 5Н), 4,52 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 3,38-3,36 (м, 2Н), 3,29-3,27 (м, 2Н), 2,95 (с, 2Н), 2,87-2,84 (м, 5Н), 2,07-2,05 (м, 2Н), 1,84-1,80 (м, 2Н), 1,55-1,49 (м, 2Н), 1,03-0,99 (т, J=8,0 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 423 [M+H⁺].

Пример 17.

2-Бутоксид-7-(4-((2,6-диметилморфолинил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксид-5-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((2,6-диметилморфолинил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 2,6-диметилморфолин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 570 [M+H⁺].

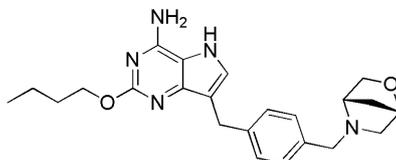
Стадия В. 2-Бутоксид-7-(4-((2,6-диметилморфолинил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,30-7,28 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 1,23-1,21 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,06 (с, 1Н), 4,34-4,30 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,69-3,64 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 2,73 (д, J=12,0 Гц, 2Н), 1,77-1,70 (м, 4Н), 1,54-1,51 (м, 2Н), 1,11 (д, J=10,4 Гц, 6Н), 1,00 (т, J=8,0 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 424 [M+H⁺].

Пример 18.

7-(4-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илметил)бензил)-2-бутоксид-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илметил)фенил)(4-амино-2-бутоксид-5-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 554 [M+H⁺].

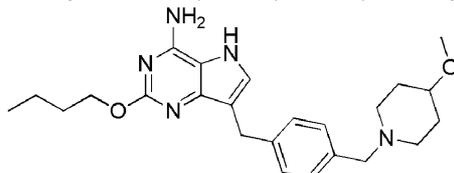
Стадия В. 7-(4-((1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-илметил)бензил)-2-бутоксид-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

¹Н ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,38 (шир.с, 2Н), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 1,31 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,29 (с, 1Н), 4,66 (с, 1Н), 4,47 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 4,36-4,27 (м, 1Н), 4,24-4,23 (м, 2Н), 4,16-4,13 (м, 1Н), 4,04 (с, 2Н), 3,82-3,81 (м, 1Н), 3,33-3,31 (м, 2Н), 2,33-2,29 (м, 1Н), 2,14-2,11 (м, 1Н), 1,83-1,76 (м, 2Н), 1,56-1,48 (м, 2Н), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z: 408 [M+H⁺].

Пример 19.

2-Бутоксид-7-(4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксид-5-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 4-метоксипиперидин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z: 570 [M+H⁺].

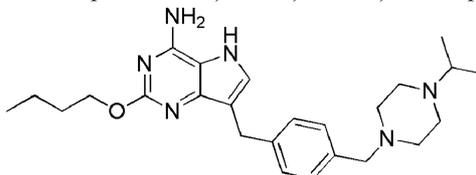
Стадия В. 2-Бутоксигруппированный-7-(4-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,45 (с, 2Н), 7,43-7,38 (м, 4Н), 7,28 (с, 1Н), 4,45 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,21 (с, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 3,52-3,53 (м, 1Н), 3,33-3,39 (м, 3Н), 3,26-3,24 (м, 2Н), 3,13-3,10 (м, 2Н), 1,99-1,92 (м, 4Н), 1,84-1,77 (м, 2Н), 1,56-1,50 (м, 2Н), 1,01 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 20.

2-Бутоксигруппированный-7-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксигруппированный-5-((2-(триметилсилил)этоксигруппированный)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали 1-изопропилпиперазин вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

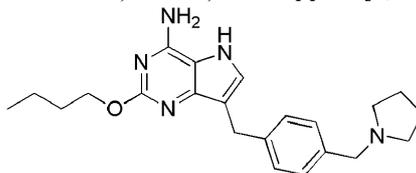
Стадия В. 2-Бутоксигруппированный-7-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 300 МГц): δ 8,45 (с, 2Н), 7,31-7,25 (м, 5Н), 4,49 (т, $J=8,4$ Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,64 (с, 2Н), 3,42-3,40 (м, 1Н), 3,21-3,25 (м, 4Н), 2,66-2,82 (м, 4Н), 1,84-1,79 (м, 2Н), 1,56-1,51 (м, 2Н), 1,35 (д, $J=8,8$ Гц, 6Н), 1,04-0,99 (т, $J=10,0$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 437 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 21.

2-Бутоксигруппированный-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-бутоксигруппированный-5-((2-(триметилсилил)этоксигруппированный)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол получали в соответствии с примером 5, но при этом использовали пиррол вместо 3,3-дифторпирролидина на стадии В.

ЖХМС (ESI) m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Стадия В. 2-Бутоксигруппированный-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 5.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,41 (с, 2Н), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 4,48 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,33 (с, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 3,32-3,30 (м, 4Н), 2,10-2,06 (м, 4Н), 1,83-1,89 (м, 2Н), 1,55-1,48 (м, 2Н), 1,02 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 22.

2-Бутоксигруппированный-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

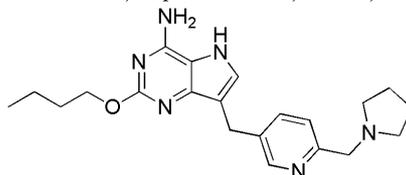
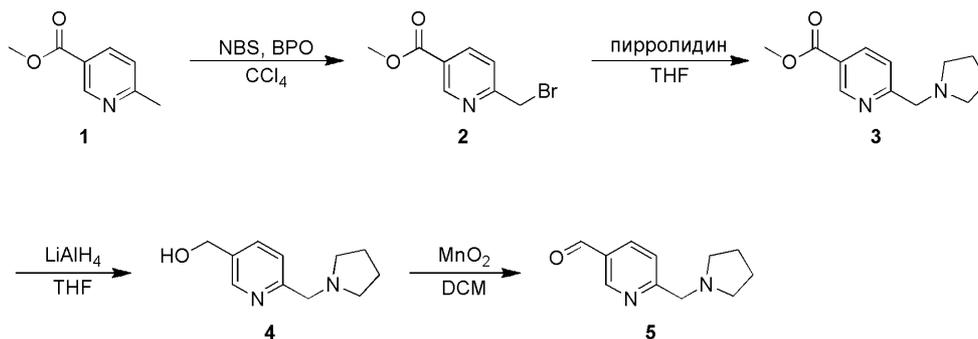


Схема для получения 6-(пирролидин-1-илметил)никотинальдегида:



Стадия А. При комнатной температуре к раствору метил 6-метилникотината (10 г, 0,0662 моль) в CCl_4 (100 мл) добавляли NBS (13,0 г, 0,0728 моль) и BPO (1,6 г, 0,0066 моль). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 12 ч. После охлаждения добавляли воду (80 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (80 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением метил 6-(бромметил)никотината (5,2 г, выход 34%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,18 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,97 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : 230,232 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Стадия В. При 0°C к раствору пирролидина (3,09 г, 43,47 ммоль) и триэтиламина (3 мл, 21,73 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли метил 6-(бромметил)никотинат (5,0 г, 21,73 ммоль) по порциям. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением метил 6-(пирролидин-1-илметил)никотината (4,1 г, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,22 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 2,58-2,53 (м, 4H), 1,81-1,77 (м, 4H).

МС (ESI) m/z : 221 [$\text{M}+\text{H}^+$].

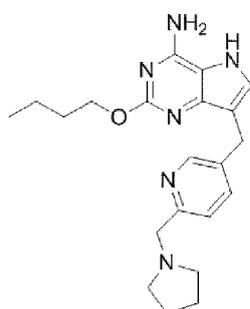
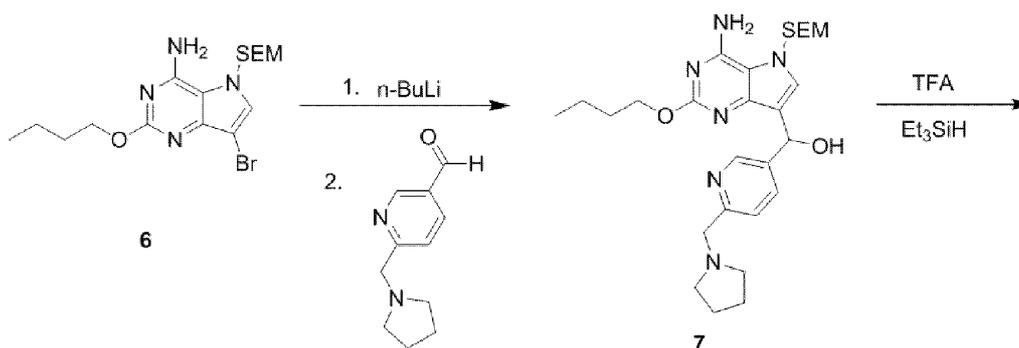
Стадия С. При температуре ниже 0°C к раствору метил 6-(пирролидин-1-илметил)никотината (3,0 г, 13,62 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (70 мл) добавляли литийалюминийгидрид (1,03 г, 27,24 ммоль) по порциям при перемешивании. Реакцию осуществляли при около 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре еще в течение 30 мин. ТСХ анализ показал исчезновение взаимодействующих веществ. Смесь охлаждали до 0°C и очень медленно добавляли воду (1 мл). Затем добавляли 15% водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и воду (3 мл) при интенсивном перемешивании. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат сушили при помощи безводного Mg_2SO_4 и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метанола (2,5 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,41 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 1,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,57-2,543 (м, 4H), 1,81-1,76 (м, 4H).

Стадия D. (6-(Пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метанол (2,5 г, 13 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл). При 0°C добавляли по порциям диоксид марганца (5,0 г, 58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 15% этилацетата в петролейном эфире) с получением 6-(пирролидин-1-илметил)никотинальдегида (2,2 г, неочищенный) в виде желтого масла.

ЖХМС (ESI) m/z : 191 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Схема для получения 2-бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина:



Пример 22

Процедура примера 22.

Стадия Е. (4-Амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)(6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метанол получали в соответствии с примером 1, но при этом использовали 6-(пирролидин-1-илметил)никотинальдегид вместо 1,3-бензолдальдегида на стадии Е.

ЖХМС (ESI) m/z : 527 $[M+H^+]$.

Стадия F. 2-Бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали в виде белого твердого вещества с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,62 (с, 1H), 8,40 (шир. с, 1H), 7,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,45 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,42-3,38 (м, 4H), 2,13-2,10 (м, 4H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 381 $[M+H^+]$.

Пример 23.

2-Бутокси-7-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

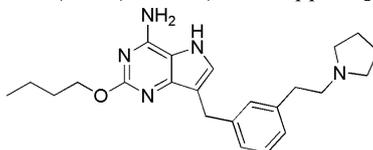
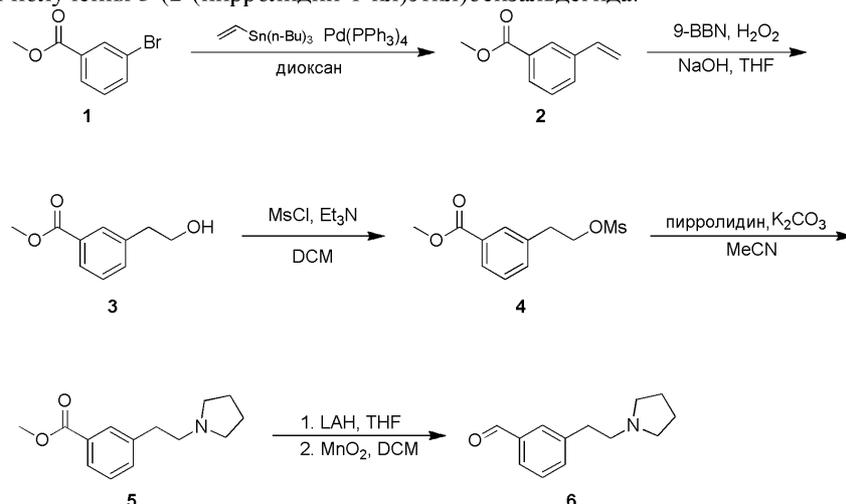


Схема для получения 3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензальдегида:



Стадия А. В атмосфере азота раствор метил 3-бромбензоата (17,0 г, 79,0 ммоль), трибутилвинилола (33 г, 102 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (4,5 г, 4 ммоль) в диоксане (200 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 ч и реакцию гасили путем добавления 10% водного раствора фторида калия (100 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 10 мин и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 15 г неочищенного метил 3-винилбензоата в виде желтого масла.

МС (ESI) m/z: 163 [M+H⁺].

Стадия В. В атмосфере азота к раствору метил 3-винилбензоата в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 9-BBN (0,5M, 166 мл, 83 ммоль) через капельную воронку при перемешивании и температуру поддерживали ниже -30°C. После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до -30°C, добавляли по каплям H₂O₂ водный раствор (30 мас.%, 19 мл) и медленно добавляли по каплям 15% водный раствор гидроксида натрия (40 мл). Полученную смесь перемешивали еще в течение 1 ч при температуре окружающей среды, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 9 г неочищенного метил 3-(2-гидроксиэтил)бензоата в виде желтоватого масла, который использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,92-7,90 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,89 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,5 Гц, 2H).

МС (ESI) m/z: 181 [M+H⁺].

Стадия С. При около 0°C к раствору метил 3-(2-гидроксиэтил)бензоата (10 г) в безводном дихлорметане (90 мл) добавляли метансульфонилхлорид (34 г, 299 ммоль) и триэтиламин (12 г, 118 ммоль) при перемешивании. Взаимодействующие вещества перемешивали при 0°C в течение 1 ч, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2,7 г метил 3-(2-((метилсульфонил)окси)этил)бензоата в виде бесцветного масла.

МС (ESI) m/z: 259 [M+H⁺].

Стадия D. пирролидин (2,3 г, 31,3 ммоль) и карбонат калия (2,2 г, 16 ммоль) растворяли в безводном ацетонитриле (20 мл), к этому раствору добавляли раствор метил 3-(2-((метилсульфонил)окси)этил)бензоата (2,7 г, 10,4 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) в течение 10 мин. Жидкую реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: метанол/дихлорметан 2%-5%) с получением метил 3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоата (1,7 г, 71%) в виде желтого масла.

МС (ESI) m/z: 234 [M+H⁺].

Стадия Е. 3-(2-(Пирролидин-1-ил)этил)бензальдегид получали с использованием процедур стадий С, D в соответствии с примером 22.

МС (ESI) m/z: 204 [M+H⁺].

Стадия F. 2-Бутокси-7-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадий E, F в соответствии с примером 22.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,42 (с, 2H), 7,30-7,13 (м, 5H), 4,38 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,41 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,35-3,32 (м, 4H), 3,01 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,09-2,05 (м, 4H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 24.

2-Бутокси-7-(4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

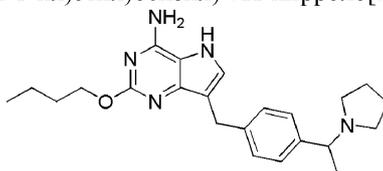
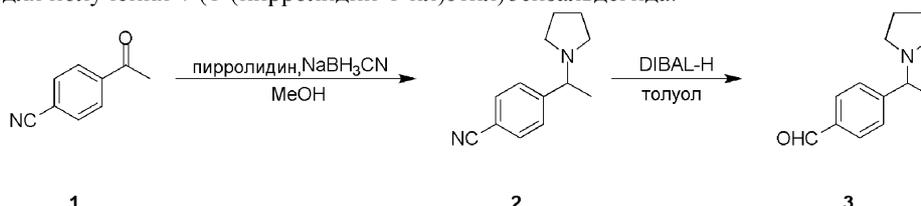


Схема для получения 4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензальдегида:



Стадия А. К раствору 4-цианоацетофенона (4 г, 27,56 ммоль) и пирролидина (2,94 г, 41,33 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и цианоборгидрид натрия (5,2 г, 82,67 ммоль) при перемешивании и температуру поддерживали ниже 0°C . Взаимодействующие вещества перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением 2,8 г 4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензонитрила в виде бесцветного масла.

МС (ESI) m/z : 201 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Стадия В. При температуре от -20 до -10°C к раствору 4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензонитрила (2 г, 10 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) добавляли раствор DIBAL-H (1М, 20 мл, 20 ммоль) в течение 1 ч. Жидкую реакцию смесь перемешивали еще в течение 3 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 50/1-10/1) с получением 4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензальдегида (680 мг, 33,5%) в виде бесцветного масла.

(ESI) m/z : 204 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

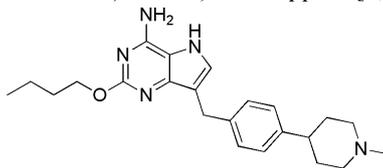
Стадия С. 2-Бутокси-7-(4-(1-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадий E, F в соответствии с примером 22.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,50 (с, 2H), 7,44-7,38 (м, 4H), 7,27 (с, 1H), 4,45 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,33-4,28 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 2H), 2,04-2,02 (м, 4H), 1,83-1,78 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 3H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 25.

2-Бутокси-7-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



1,48 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 394 [M+H⁺].

Пример 26.

2-Бутокси-7-(4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

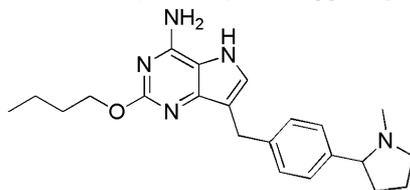
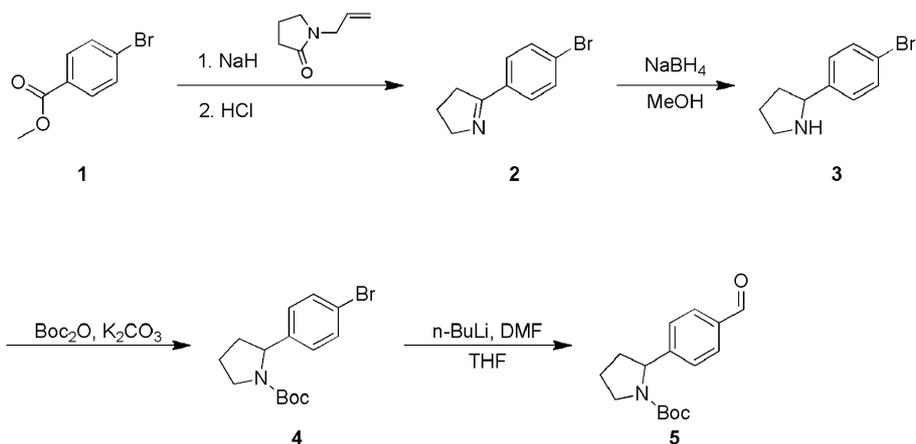


Схема для получения трет-бутил 2-(4-формилфенил)пирролидин-1-формиата:



Стадия А. При 0°С в атмосфере N₂, к смеси NaH (446 мг, 18,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1-аллил-пиррол-2-он (1,14 г, 9,11 ммоль) и затем медленно добавляли раствор метил 4-бромбензоата в безводном тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 90°С в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 6н. раствором хлористоводородной кислоты. Полученную смесь перемешивали при 110°С в течение 12 ч и водную фазу промывали этилацетатом (50 мл). Смесь подщелачивали 1н. раствором гидроксида натрия до достижения рН около 9 и затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой концентрировали досуха в вакууме с получением 2,0 г 5-(4-бромфенил)-3,4-дигидро-2Н-пиррола в виде желтого твердого вещества, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В. При 0°С к раствору 5-(4-бромфенил)-3,4-дигидро-2Н-пиррола (2,0 г, 9,0 ммоль) в метаноле (20 мл) медленно добавляли борогидрид натрия (684 мг, 18,1 ммоль) при перемешивании. После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ анализ (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) показал, что исходные вещества израсходованы. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл). К смеси со стадии выше добавляли карбонат калия (1,51 г, 10,9 ммоль) и Boc₂O (2,3 г, 10,5 ммоль). Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч, и анализ методом тонкослойной хроматографии на пластинках (проявляющий агент: петролейный эфир/этилацетат = 2/1) показал, что исходные вещества израсходованы. Смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и экстракт концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-формиата (1,5 г, выход: 51,1%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. При -78°С в атмосфере азота к раствору трет-бутил 2-(4-бромфенил)пирролидин-1-формиата (0,6 г, 1,839 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли n-BuLi (1,5 мл, 2,76 ммоль) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин, затем медленно добавляли N,N-диметилформамид (192 мг, 2,63 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали еще в течение 30 мин и гасили при помощи 3 мл водного раствора бикарбоната натрия. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 15:1-10:1) с получением трет-бутил 2-(4-формилфенил)пирролидин-1-формиата (0,4 г, выход: 79,1%) в виде бесцветного масла.

МС (ESI) m/z: 276,0 [M+1⁺].

Получение 2-бутокси-7-(4-(пирролидин-2-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Стадия D. 2-Бутокси-7-(4-(пирролидин-2-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадий E, F в соответствии с примером 22.

МС (ESI) m/z: 366,2 [M+1⁺].

Получение 2-бутокси-7-(4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

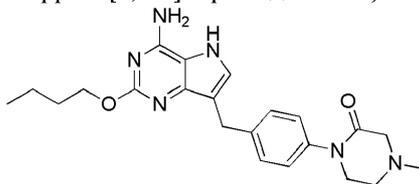
Стадия Е. 2-Бутокси-7-(4-(1-метилпирролидин-2-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 25.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 4,30 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,31-3,19 (м, 1H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,31-2,87 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,89-1,72 (м, 5H), 1,54-1,48 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

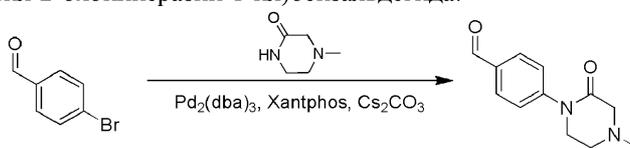
МС (ESI) m/z : 380 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 27.

1-(4-((4-Амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)фенил)-4-метилпиперазин-2-он



Получение 4-(4-метил-2-охопиперазин-1-ил)бензальдегида:



1

2

Стадия А. К раствору 4-бром-бензальдегида (1,8 г, 9,73 ммоль), 4-метилпиперазин-2-она (1,44 г, 12,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (768 мг, 0,84 ммоль), Xantphos (435 мг, 0,75 ммоль) и карбоната цезия (5,48 г, 16,8 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли воду (1 каплю). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 4-(4-метил-2-охопиперазин-1-ил)бензальдегида (1,8 г, 84,8%) в виде белого твердого вещества.

МС (ESI) m/z : 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 1-(4-((4-амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)фенил)-4-метилпиперазин-2-она.

Стадия В. 1-(4-((4-Амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)фенил)-4-метилпиперазин-2-он получали с использованием процедур стадий Е, F в соответствии с примером 22.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц) δ 7,36 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,52 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28.

2-Бутокси-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

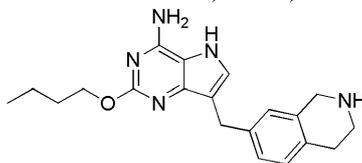
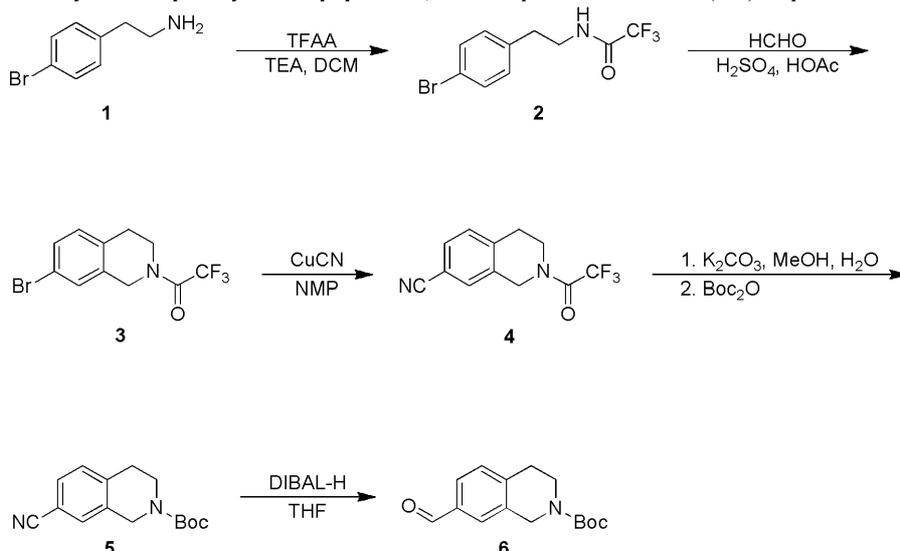


Схема для получения трет-бутил 7-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата:



Стадия А. В атмосфере азота при 0°C к раствору 2-(4-бромфенил)этиламина (27 г, 0,13 моль) и триэтиламина (16,4 г, 0,16 моль) в безводном дихлорметане (300 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (34 г, 0,16 моль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляли водой. Органический слой выделяли и концентрировали досуха в вакууме с получением N-(4-бромфенил)-трифторацетамида (37 г, 96,1%) в виде белого твердого вещества.

МС (ESI) m/z: 296,298 [M+H⁺].

Стадия В. К суспензии N-(4-бромфенил)-трифторацетамида (37 г, 0,12 ммоль) в концентрированной серной кислоте (200 мл)/уксусной кислоте (300 мл) добавляли параформальдегид (10,2 г, 0,34 моль) по порциям при перемешивании. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем выливали в ледяную воду (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенный органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(7-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-трифторэтилкетона (33 г, 89,3%).

МС (ESI) m/z: 308, 310 [M+H⁺].

Стадия С. К раствору 1-(7-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-трифторэтилкетона (30 г, 0,1 моль) в безводном метилпирролидин-2-оне (300 мл) добавляли цианид меди (18 г, 0,2 моль). Реакционную смесь перемешивали при 180°C в атмосфере азота в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь медленно выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали водой, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали в вакууме с получением 25 г неочищенного 2-трифторацетилтетрагидроизохинолин-7-карбонитрила, который использовали непосредственно на следующей стадии.

МС (ESI) m/z: 255 [M+H⁺].

Стадия D. 2-Трифторацетилтетрагидроизохинолин-7-карбонитрил (25 г, 0,1 моль) и карбонат калия (25 г, 0,18 моль) растворяли в смеси растворителей метанола (300 мл) и воды (60 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли по порциям ди-трет-бутилдикарбонат (26 г, 0,12 моль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 4 ч, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (14 г, 54%) в виде белого твердого вещества.

МС (ESI) m/z: 259 [M+H⁺].

Стадия Е. В атмосфере азота при -10°C к раствору трет-бутил 7-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1 г, 3,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (1M, 6 мл, 6,0 ммоль) по каплям. После добавления реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч и гасили водой (0,24 мл). Затем добавляли 15% водный раствор гидроксида натрия (0,24 мл), с последующим добавлением 0,6 мл воды. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 15 мин, сушили при помощи безводного сульфата магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: 10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 7-формил-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (700 мг, 70%) в виде желтого масла.

МС (ESI) m/z : 262 $[M+H]^+$.

Получение 2-бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина:

Стадия F. 2-Бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат получали с использованием процедур стадий E, F в соответствии с примером 22.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,49 (с, 2H), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 4,44 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,47 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,08 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 352 $[M+H]^+$.

Пример 29.

2-Бутоксид-7-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



С использованием 2-бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в качестве исходного вещества, используя процедуры стадии G в соответствии с примером 25, получали 2-бутоксид-7-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,11-7,09 (м, 1H), 7,03-7,00 (м, 3H), 4,32 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,73-2,71 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,56-1,52 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 366 $[M+H]^+$.

Пример 30.

2-Бутоксид-7-((2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



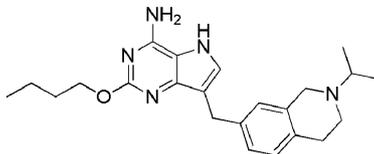
С использованием 2-бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в качестве исходного вещества, используя процедуры стадии G в соответствии с примером 25, получали 2-бутоксид-7-((2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,43 (с, 2H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 4,45 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,51 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,15 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,42 (т, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,01 (т, $J=6,0$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 380 $[M+H]^+$.

Пример 31.

2-Бутоксид-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



С использованием 2-бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в качестве исходного вещества, используя процедуры стадии G в соответствии с примером 25, получали 2-бутоксид-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,10-7,08 (м, 1H), 7,03-7,00 (м, 3H), 4,32 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,90-2,86 (м, 3H), 2,83-2,80 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 2H), 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$.

Пример 32.

2-Бутокси-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

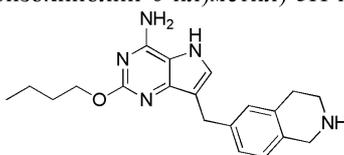
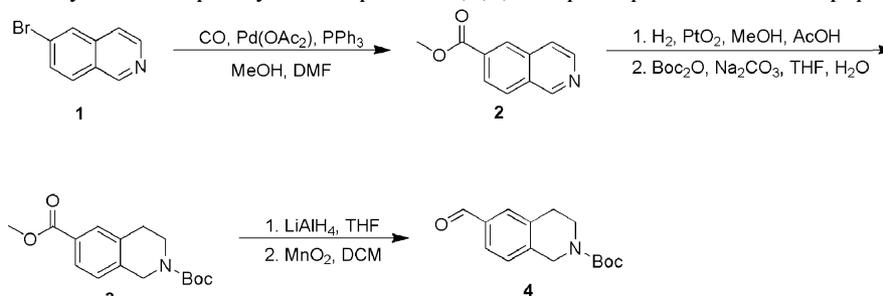


Схема для получения N-трет-бутоксикарбонил 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-формальдегида:



Стадия А. К смешанному раствору 6-бромизохиолина (10 г, 48 ммоль) в N,N-диметилформамиде/метаноле (об./об.=1/1) (200 мл) добавляли ацетат натрия (5,0 г, 61 ммоль), трифенилфосфин (3,0 г, 11,4 ммоль) и ацетат палладия (2,8 г, 12 ммоль). Смесь помещали в автоклав с CO при 300 кПа и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 15 ч завершение реакции определяли при помощи ЖХ-МС и взаимодействующие вещества фильтровали при помощи диатомовой земли (элюировали этилацетатом). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением метил изохиолин-6-карбоксилата (8,9 г, выход: 98%).

МС (ESI) m/z: 188 [M+H⁺].

Стадия В. В атмосфере азота к раствору метилизохиолин-6-карбоксилата (10 г, 53,5 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) и PtO₂ (200 мг) при перемешивании. В атмосфере водорода смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и катализатор отфильтровывали при помощи диатомовой земли. Смесь концентрировали в вакууме с получением метил 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбоксилата (9 г, выход: 88%) без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: 192 [M+H⁺].

Стадия С. Метил N-трет-бутоксикарбонил 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбоксилат получали с использованием процедур стадии С в соответствии с примером 25.

МС (ESI) m/z: 292 [M+H⁺].

Стадия D. N-трет-Бутоксикарбонил 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-формальдегид получали с использованием процедур стадии С, D в соответствии с примером 22.

МС (ESI) m/z: 262 [M+H⁺].

Получение 2-бутокси-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

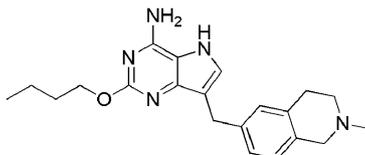
Стадия Е. 2-Бутокси-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с использованием процедур стадий Е, F в соответствии с примером 22.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,12-7,09 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,13 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,01 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: 352 [M+H⁺].

Пример 33.

2-Бутокси-7-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



С использованием 2-бутокси-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в качестве исходного вещества, используя процедуры стадии G в соответствии с примером 25, получали 2-бутокси-7-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,10-7,09 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,32 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,81-1,73 (м, 2H),

1,58-1,48 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,4 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 366 [M+H⁺].

Пример 34.

2-Бутоксид-7-((2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



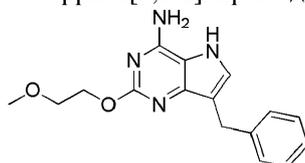
С использованием 2-бутоксид-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в качестве исходного вещества, используя процедуры стадии G в соответствии с примером 25, получали 2-бутоксид-7-((2-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 7,11-7,08 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,79-2,76 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 2H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,56-1,52 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 380 [M+H⁺].

Пример 35.

7-Бензил-2-(2-метоксидэтоксид)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Стадия А. (4-Амино-2-(2-метоксидэтоксид)-5-((2-(триметилсилэтил)-5Н-пиррол[3,2-d]пиримидин-7-ил)(фенил)метанол) получали с использованием процедур стадий С, D, E в соответствии с примером 1.

МС (ESI) m/z: 445 [M+H⁺].

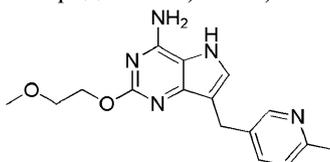
Стадия В. 7-Бензил-2-(2-метоксидэтоксид)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-аминформиаат получали с использованием процедур стадии G в соответствии с примером 1.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,39 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 6H), 4,61-4,58 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,42 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: 299 [M+H⁺].

Пример 36.

2-(2-Метоксидэтоксид)-7-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



2-(2-Метоксидэтоксид)-7-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-аминформиаат получали с использованием процедур стадий А, В в соответствии с примером 35.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,34 (с, 3H), 7,66 (дд, J=2,4 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,57-4,55 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,77-3,75 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: 314 [M+H⁺].

Пример 37.

7-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)-2-(2-метоксидэтоксид)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



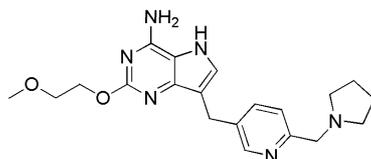
7-((5-Хлорпиридин-2-ил)метил)-2-(2-метоксидэтоксид)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-аминформиаат получали с использованием процедур стадии А, В в соответствии с примером 35.

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ 8,45 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,77 (дд, J=2,4 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,52 (т, J=4,0 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,75 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: 334 [M+H⁺].

Пример 38.

2-(2-Метоксилэтоксил)-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



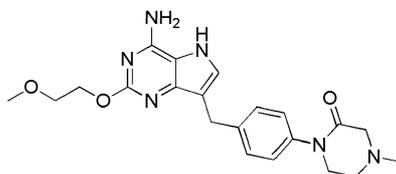
2-(2-Метоксилэтоксил)-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-аминформиаат получали с использованием процедур стадий А, В в соответствии с примером 35.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,62 (с, 1Н), 8,41 (с, 2Н), 7,79-7,76 (м, 1Н), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 4,49-4,44 (м, 4Н), 4,05 (с, 2Н), 3,74-3,72 (м, 2Н), 3,39 (с, 3Н), 3,33-3,30 (м, 4Н), 2,10-2,07 (м, 4Н).

МС (ESI) m/z : 383 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 39.

1-(4-((4-Амино-2-(2-метоксилэтоксил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)фенил)-4-метилпиперазин-2-он



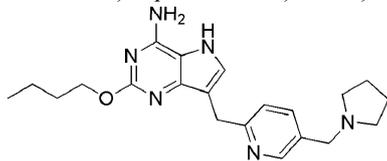
1-(4-((4-Амино-2-(2-метоксилэтоксил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)фенил)-4-метилпиперазин-2-он получали с использованием процедур стадии А, В в соответствии с примером 35.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,35 (с, 1Н), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 4,65-4,62 (м, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 3,77-3,76 (м, 2Н), 3,70-3,67 (м, 2Н), 3,35 (с, 3Н), 3,32-3,28 (м, 2Н), 2,90-2,88 (м, 2Н), 2,45 (с, 3Н).

МС (ESI) m/z : 411 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 40.

2-Бутоксид-7-((5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



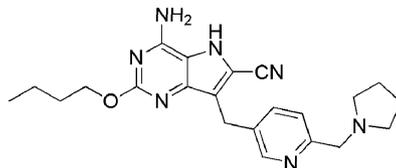
2-Бутоксид-7-((5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиаат получали в соответствии с процедурами примера 22.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,61 (с, 1Н), 8,46 (шир.с, 2Н), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 1,31 (с, 1Н), 4,44 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 3,33-3,27 (м, 4Н), 2,09-2,06 (м, 4Н), 1,83-1,76 (м, 2Н), 1,57-1,50 (м, 2Н), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3Н).

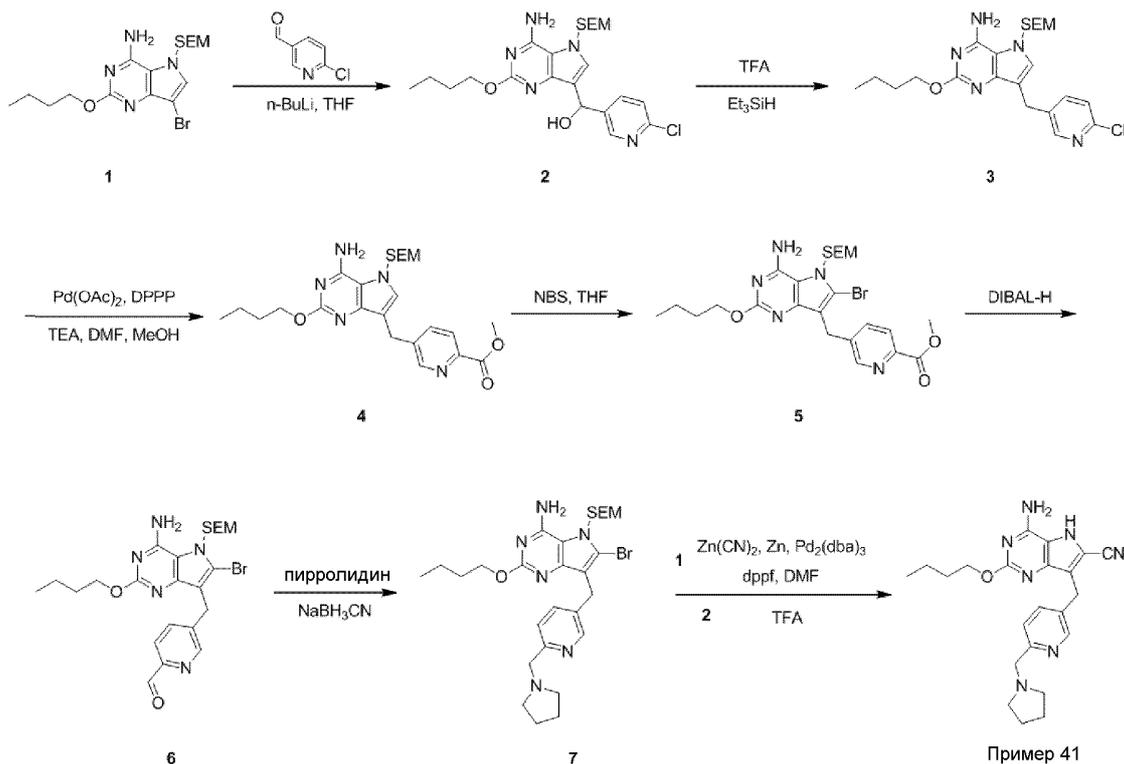
МС (ESI) m/z : 381 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 41.

4-Амино-2-бутоксид-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил



Процедуры примера 41:



Пример 41

Стадия А. В атмосфере азота при -78°C к раствору 7-бром-2-буксокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (10,00 г, 24,07 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (200 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (6,17 г, 96,28 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем добавляли по каплям раствор 6-хлорникотинальдегида (10,22 г, 72,21 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще в течение 1 ч, медленно выливали в воду (150 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 5/1-1/3) с получением (4-амино-2-буксокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(6-хлорпиридин-3-ил)метанола (5,00 г, 43,45%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,52 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=2,4, 8,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,97 (шир.с, 2H), 5,39-5,26 (м, 2H), 4,31 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,62-3,49 (м, 2H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,51 (кв.д, $J=7,5, 14,9$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,06-0,87 (м, 5H), 0,00 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : 478 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Стадия В. При комнатной температуре к раствору (4-амино-2-буксокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(6-хлорпиридинпиридин-3-ил)метанола (5,00 г, 10,46 ммоль) в трифторуксусной кислоте (50 мл) добавляли по порциям триэтилсилан (6,08 г, 52,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (150 мл) и снова перемешивали в течение 20 мин с последующим экстрагированием этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 2-буксокси-7-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (2,30 г, 47,59%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 8,52 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=2,4, 8,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,89 (шир.с, 2H), 5,40-5,23 (м, 2H), 4,31 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,66-3,47 (м, 2H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,60-1,46 (м, 2H), 1,07-0,82 (м, 5H), 0,00 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : 462 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Стадия С. К раствору 2-буксокси-7-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*D*]пиримидин-4-амина (2,30 г, 4,98 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) добавляли ацетат палладия (111,75 мг, 0,5 ммоль), 1,3- бис-(дифенилфосфино)пропан (205,30 мг, 0,5 ммоль), триэтиламин (1,51 г, 14,93 ммоль) и метанол (797,43 мг, 24,89 ммоль). Суспензию вакууми-

ровали и насыщали СО несколько раз. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в атмосфере СО (3 МПа) в течение 24 ч. Анализ методом тонкослойной хроматографии на пластинках (проявляющий агент: петролейный эфир/этилацетат = 1/1) показал, что исходные вещества израсходованы. Нерастворимые вещества отфильтровывали и осуществляли концентрирование. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением метил 5-((4-амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)-пиколината (1,10 г, 45,48%) в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,85 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 5,71 (шир.с, 2Н), 5,35 (с, 2Н), 4,33 (т, J=6,5 Гц, 2Н), 4,19-4,08 (м, 3Н), 4,00 (с, 3Н), 3,60-3,51 (м, 2Н), 1,85-1,74 (м, 2Н), 1,53 (кв.д, J=7,4, 15,0 Гц, 2Н), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 1,02-0,90 (м, 5Н), 0,00 (с, 9Н).

МС (ESI) m/z: 486 [M+H⁺].

Стадия D. При температуре ниже 0°C к раствору метил 5-((4-амино-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиколината (800,00 мг, 1,65 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли по порциям бромсукцинамид (293,18 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили при помощи сульфата магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали тонкослойной хроматографией на пластинках с получением метил 5-((4-амино-6-бром-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиколината (160,00 мг, 17,18%) в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,83 (с, 1Н), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,85 (шир.с, 2Н), 5,55 (с, 2Н), 4,34 (т, J=6,5 Гц, 2Н), 4,10 (с, 2Н), 4,00 (с, 3Н), 3,71-3,60 (м, 2Н), 1,84-1,72 (м, 4Н), 1,59-1,47 (м, 2Н), 0,98 (кв., J=7,8 Гц, 5Н), 0,01 (с, 9Н).

МС (ESI) m/z: 565, 567 [M+H⁺].

Стадия E. В атмосфере азота при -78°C к раствору метил 5-((4-амино-6-бром-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиколината (150,00 мг, 0,266 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (56,28 мг, 0,396 ммоль) по каплям при перемешивании. После добавления реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем реакцию смесь гасили метанолом (5 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой концентрировали досуха в вакууме с получением около 150 мг из неочищенного 5-((4-амино-6-бром-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиридинальдегида без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,05 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 7,96-7,80 (м, 2Н), 5,72 (шир.с, 2Н), 5,56 (с, 2Н), 4,34 (т, J=6,5 Гц, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 3,71-3,62 (м, 2Н), 1,84-1,72 (м, 2Н), 1,56-1,48 (м, 2Н), 1,06-0,81 (м, 5Н), 0,01 (с, 9Н).

МС (ESI) m/z: 535, 537 [M+H⁺].

Стадия F. К раствору 5-((4-амино-6-бром-2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиридинальдегида (150,00 мг, 0,281 ммоль), пирролидина (29,94 мг, 0,421 ммоль), уксусной кислоты (0,2 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (35,27 мг, 0,561 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в смесь лед/вода (объемное соотношение=1/1, 15 мл), перемешивали в течение 20 мин и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 150 мг 6-бром-2-бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества.

МС (ESI) m/z: 589,591 [M+H⁺].

Стадия G. К безводному N,N-диметилформамиду (2 мл) добавляли 6-бром-2-бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (150,00 мг, 254,39 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (23,30 мг, 25,44 мкмоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (14,10 мг, 25,44 мкмоль), цианид цинка (59,74 мг, 508,78 мкмоль) и Zn (33,27 мг, 508,78 мкмоль), и смесь продували азотом и нагревали в атмосфере азота до 110°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ с получением 4-амино-2-бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрила (120 мг, 88,05%).

МС (ESI) m/z: 536 [M+H⁺].

Стадия H. При 20°C раствор 4-амино-2-бутокси-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)метил)-5-((2-(триметилсилил)этоксил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрила (120 мг, 0,224 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч и концентрирова-

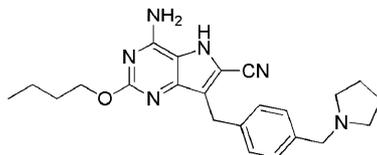
ли досуха в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 8,7 мг 4-амино-2-бутоксид-7-((6-(пирролидин-1-илметил)пиримидин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрила.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 8,52 (с, 1Н), 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,33 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,17 (с, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 2,61 (с, 4Н), 1,82-1,72 (м, 6Н), 1,54-1,49 (м, 2Н), 1,02-0,99 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 406 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 42.

4-Амино-2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил



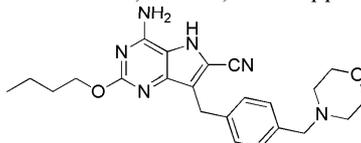
4-Амино-2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил получали в соответствии с процедурами примера 41 и следовали стадиям А, В, С, D, E, F, G, H примера 41.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,34-7,32 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,26-7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 4,36-4,33 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,62 (с, 2Н), 2,57 (шир.с, 4Н), 1,82-1,77 (м, 6Н), 1,52-1,49 (м, 2Н), 1,00 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н).

МС (ESI) m/z : 405 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 43.

4-Амино-2-бутоксид-7-(4-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил



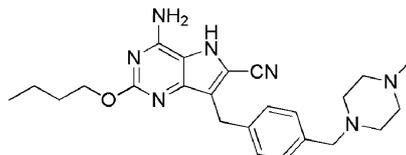
4-Амино-2-бутоксид-7-(4-(морфолинометил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил гидрохлорид получали в соответствии с процедурами примера 41 и следовали стадиям А, В, С, D, E, F, G, H примера 41.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,55 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 7,43 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 4,60 (т, $J=6,5$ Гц, 2Н), 4,38 (с, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 4,06-4,02 (м, 2Н), 3,80-3,73 (м, 2Н), 3,47-3,35 (м, 2Н), 3,28-3,14 (м, 2Н), 1,89-1,82 (м, 2Н), 1,59-1,51 (м, 2Н), 1,03 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н).

ЖХМС (ESI) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 44.

4-Амино-2-бутоксид-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил



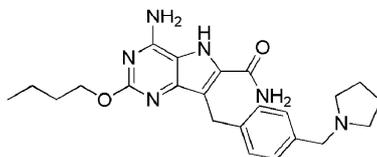
4-Амино-2-бутоксид-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-карбонитрил гидрохлорид получали в соответствии с процедурами примера 41 и следовали стадиям А, В, С, D, E, F, G, H примера 41.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц): δ 7,61 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 7,42 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 4,60 (т, $J=6,5$ Гц, 2Н), 4,47 (с, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 3,89-3,45 (м, 8Н), 3,02 (с, 3Н), 1,92-1,80 (м, 2Н), 1,61-1,44 (м, 2Н), 1,03 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н).

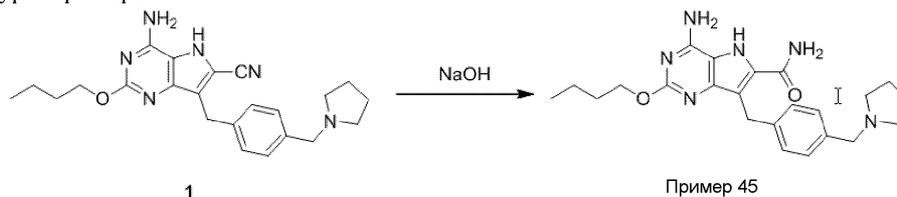
ЖХМС (ESI) m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 45.

4-Амино-2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-6-формамид



Процедуры примера 45:



Стадия А. 4-амино-2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (90 мг, 0,22 ммоль) и гидроксид натрия (34 мг, 0,85 ммоль) растворяли в смеси растворителей метанола (10 мл) и воды (10 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический слой концентрировали досуха в вакууме и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 10 мг 4-амино-2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-6-формамида.

¹H ЯМР (метанол-*d*₄, 400 МГц): δ 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,58 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,34-3,32 (м, 2H), 3,18-3,16 (м, 2H), 2,17-2,16 (м, 2H), 2,03-2,00 (м, 2H), 1,86-1,82 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) *m/z*: 423 [M+H⁺].

Экспериментальный пример 1. Скрининг для определения активности связывания с рецептором *in vitro* для Toll-подобного рецептора 7 и Toll-подобного рецептора 8.

Реагенты:

НЕК-blue hTLR7 клетки и НЕК-blue hTLR8 клетки (доступные от InvivoGen);

среда DMEM;

термоинактивированная фетальная бычья сыворотка;

антимикоплазма реагент Normocin™;

блеомицин;

бластицидин.

Схема.

1. Подготовка 96-луночного планшета для соединений. Осуществляли градиентное разведение соединений в DMSO 3-кратно с использованием рабочей станции для жидкостей POD, начиная с концентрации 10 ммоль/л, и осуществляли разведения в 10 точках (2-я колонка - 11-я колонка, и каждую точку дублировали). В 12-ю колонку добавляли 1 мкл 5 мг/мл положительного соединения R848 в качестве положительного контроля и в 1-ю колонку добавляли 1 мкл DMSO в качестве отрицательного контроля. Каждая лунка содержала 1 мкл DMSO.

2. Клетки в колбе для культивирования собирали и плотность клеток доводили до 250000 клеток/мл.

3. 200 мкл (50000 клеток/лунка) клеточной суспензии добавляли в подготовленный содержащий соединения планшет, и конечная концентрация DMSO в каждой лунке была 0,5%.

4. Культуральные планшеты, содержащие клетки и соединения, инкубировали в CO₂ инкубаторе в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂.

5. После 24 ч инкубации 20 мкл супернатанта переносили из каждой лунки в 96-луночный прозрачный аналитический планшет. В каждую лунку аналитического планшета добавляли 180 мкл Quanti-Blue реагента и планшет инкубировали в инкубаторе при 37°C, 5%CO₂ в течение 1 ч.

6. Через 1 ч определяли содержание щелочной фосфатазы в 20 мкл супернатанта с использованием считывающего устройства для микропланшетов OD650.

7. EC₅₀ каждого соединения получали с использованием программы Prism.

Результаты показаны в табл. 1.

Таблица 1

соединение	TLR7 EC ₅₀	соединение	TLR7 EC ₅₀	соединение	TLR7 EC ₅₀
Пример 1	С	Пример 16	В	Пример 31	В
Пример 2	С	Пример 17	В	Пример 32	В
Пример 3	С	Пример 18	В	Пример 33	В
Пример 4	В	Пример 19	В	Пример 34	В
Пример 5	С	Пример 20	В	Пример 35	С
Пример 6	В	Пример 21	В	Пример 36	С
Пример 7	В	Пример 22	В	Пример 37	С
Пример 8	В	Пример 23	С	Пример 38	В
Пример 9	С	Пример 24	В	Пример 39	В
Пример 10	С	Пример 25	А	Пример 40	В
Пример 11	В	Пример 26	В	Пример 41	А
Пример 12	В	Пример 27	В	Пример 42	А
Пример 13	В	Пример 28	В	Пример 43	А
Пример 14	В	Пример 29	В	Пример 44	А
Пример 15	В	Пример 30	В	Пример 45	В

Примечание: 1нМ≤А≤100 нМ; 100 нМ<В≤1000 нМ; 1000 нМ<С≤50 мкМ.

Результаты испытания друг против друга соединения примера 21 и используемого в качестве контроля агониста Toll-подобного рецептора 7, GS-9620, показаны в табл. 2.

Таблица 2

Образец (указанное в заголовке соединение)	TLR7 EC ₅₀ (нМ)	TLR8 EC ₅₀ (нМ)
GS-9620	517	7867
Пример 21	160	11632

Результаты: соединение примера 21 в соответствии с изобретением показало более высокую активность *in vitro* связывания с Toll-подобным рецептором 7, чем используемый в качестве контроля агонист Toll-подобного рецептора 7 GS-9620, и более низкую активность *in vitro* связывания с Toll-подобным рецептором 8, чем используемый в качестве контроля агонист Toll-подобного рецептора 7 GS-9620.

Экспериментальный пример 2. Анализ мононуклеарных клеток периферической крови.

Целью этого примера является определение уровня экспрессии цитокинов через 24 ч после стимуляции мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC) соединениями. Клеточный супернатант анализировали без разведения и непосредственно определяли уровни IFN-α и TNF-α. Соединение сначала формулировали в 20 мМ DMSO исходном растворе и градиентно разбавляли клеточной средой 10-кратно всего с 11 точками разведения. Соединения в 9 точках разведения (наивысшая концентрация была 200 мкмоль/л) добавляли в 96-луночный планшет при 50 мкл в каждую лунку. Свежие мононуклеарные клетки периферической крови человека инокулировали путем добавления 150 мкл в каждую лунку, содержащую 450000 клеток. Содержащий клетки культуральный планшет инкубировали в инкубаторе при 37°C, 5%CO₂ в течение 24 ч. После инкубации культуральный планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 мин и супернатант собирали и хранили при -20°C для определения. Определение цитокина осуществляли с использованием Cytometric Bead Array (CBA) от BD-Pharmingen на проточном цитометре. С использованием описанного выше способа определения наименьшую концентрацию лекарственного средства, стимулирующую уровень цитокинов, более чем в 3 раза превышающий нижний определяемый предел, обозначали как MEC (минимальная эффективная концентрация) значение в испытании стимуляции цитокинов. Результаты показаны в табл. 3.

Таблица 3

Пример	INF-α MEC	Пример	INF-α MEC	Пример	INF-α MEC
4	С	28	В	31	В
21	А	29	А	42	А
22	В	30	В		

Примечание: 0,01 нМ≤А≤1 нМ; 1 нМ<В≤10 нМ; 10 нМ<С≤100 мкМ.

Результаты испытания друг против друга соединения примера 21 и используемого в качестве контроля агониста Toll-подобного рецептора 7, GS-9620, показаны в табл. 4.

Таблица 4

Образец (указанное в заголовке соединения)	INF- α MEC (нМ)	TNF- α MEC (нМ)
GS-9620	50	500
Соединение Примера 21	5	500

Результаты: соединение примера 21 в соответствии с изобретением показало более высокую IFN- α -индуцирующую активность *in vitro*, чем используемый в качестве контроля агонист Toll-подобного рецептора 7 GS-9620, и сопоставимую с GS-9620 TNF- α -индуцирующую активность в PBMC.

Экспериментальный пример 3. Фармакокинетика у крыс 12 самцов SD-крыс делили на 4 группы, по три SD-крысы в каждой группе. 2 группам животных вводили путем внутривенной инъекции 1 мг/кг контрольного агониста Toll-подобного рецептора 7 GS-9620 и соединение примера 21 по настоящему изобретению в виде содержащего 10% гидроксипропил- β -циклодекстрина водного раствора (концентрация 0,5 мг/мл) соответственно. Другим 2 группам вводили перорально 5 мг/кг GS-9620 и соединение примера 21 в виде суспензии в содержащей 0,5% метилцеллюлозы/0,2% Tween 80 чистой воде (концентрация 1 мг/мл). Собирали образцы цельной крови каждой крысы, которой вводили внутривенную (IV) инъекцию, для получения плазмы через 2, 15, 30 мин и 1, 2, 4, 8, 24 ч после введения. Собирали образцы цельной крови каждой крысы из групп перорального (PO) введения для получения плазмы через 15, 30 мин и 1, 2, 4, 8, 24 ч после введения. Концентрации в плазме GS-9620 и соединения примера 21 определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Средняя концентрация лекарственного средства в плазме				
Название соединения	GS-9620		соединение Примера 21	
	IV1 (1 мг/кг)	PO1 (5 мг/кг)	IV2 (1 мг/кг)	PO2 (5 мг/кг)
Время (час)				
0,083	170	--	318	--
0,25	102	56,3	141	69,4
0,5	65,4	33,2	109	41,6
1	48,1	83,4	74,3	36,4
2	21,6	136	48,9	186
4	13	16,7	37,7	51,2
8	4,17	9,49	31,6	23,9
24	ND	ND	3,94	5,25
C ₀ или C _{max} (нМ)	220	164	478	186
T _{1/2} (час)	2,57	2,24	5,76	6,24
V _{dss} (л/кг)	32,8	--	29	--
Cl (мл/мин/кг)	205	--	65,8	--
AUC _{0-последн.} (нМ.час)	185	316	641	699
AUC _{0-бесконечность} (нМ.час)	201	359	676	749

Результаты: В одинаковых условиях соединение примера 21 в соответствии с изобретением, по сравнению с контрольным агонистом Toll-подобного рецептора 7 GS-9620, показало больший период полужизни и большее высокое значение AUC у крыс.

Экспериментальный пример 4. Фармакодинамика *in vivo* в модели молодых уток, инфицированных вирусом гепатита В.

План и процедуры эксперимента: Пекинским уткам возраста 1 день внутривенно вводили вирус утиного гепатита В-положительную утиную сыворотку. Через 7 дней животных распределяли по группам введения, по 6 уток в каждой группе. Контрольная группа: нормальный солевой раствор. Испытуемый образец: GS-9620 и соединение примера 21, две группы введения для каждого образца: 20 мг/кг и 5 мг/кг. Образец вводили внутривенно: 20 мг/кг группам вводили раз в три дня (одно введение через

каждые 3 дня) и 5 мг/кг группам вводили раз в день в течение 16 дней. Используемое в качестве положительного контроля лекарственное средство ламивудин получали от компании-изготовителя GlaxoSmithKline в виде 50 мг/кг для внутривенного введения, которое вводили два раза в день в течение 16 дней. Для контрольной группы, инфицированной вирусом утиного гепатита В, использовали растворитель вместо лекарственного средства. Через 7 дней после заражения кровь собирали перед введением (Т0), через 8 дней после введения (Т8), через 16 дней после введения (Т16) и через 3 дня после прекращения введения (Р3) и утиную сыворотку отделяли и замораживали для хранения. Утиную сыворотку использовали в определении ДНК вируса утиного гепатита В (ДНВВ-ДНК) и сравнивали эффективности GS-9620, соединения примера 21 и положительного контроля, ламивудина, в отношении вируса утиного гепатита В. Определение ДНК в утиной сыворотке (ДНВВ-ДНК): различные утиные сыворотки в партии использовали для определения уровней ДНВВ-ДНК в крови уток при помощи количественной флуоресцентной ПЦР в режиме реального времени. Статистический анализ: парный и групповой анализ использовали для расчета значимости ингибирующего действия лекарственного средства на ДНВВ-ДНК утиной сыворотки для оценки. Эффективности показаны в табл. 6.

Таблица 6

Группа	ингибирование% НВВ-ДНК в утиной сыворотке до и после введения		
	Т8	Т16	Таблица 6
Контрольная группа: нормальный солевой раствор	32,01±44,57	35,96±56,40	65,2±16,7
GS-9620 20 мг/кг	99,13±1,83**	98,26±1,50**	-132,97±352,35
соединение Примера 21 20 мг/кг	100,0±0**	98,80±1,84*	92,81±13,79**
GS-9620 5 мг/кг	98,66±2,75**	78,02±51,69	70,60±47,66
соединение Примера 21 5 мг/кг	99,96±0,06**	99,36±1,07**	95,55±3,56**
ламивудин 50 мг/кг	99,76±0,28**	99,44±0,99**	95,26±11,20**

Групповой t-критерий, по сравнению с вирус-контрольной группой в одной и той же точке времени. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Результаты: по сравнению с контрольным агонистом Toll-подобного рецептора 7 GS-9620, соединение примера 21 в соответствии с изобретением в одинаковых условиях показало лучшую эффективность в модели молодых уток, инфицированных вирусом гепатита В: для 20 мг/кг (одно введение через каждые три дня), проценты ингибирования примерно сопоставимы; для 5 мг/кг (одно введение каждый день), соединение примера 21 показало значительно более высокий процент ингибирования; 3 дня после прекращения введения, GS-9620 20 мг/кг группа (одно введение через каждые три дня) показала возобновление НВВ-ДНК репликации, тогда как никакого возобновления не было обнаружено в соответствующей группе введения соединения примера 21.

Экспериментальный пример 5: in vivo фармакодинамика в HDI (гидродинамическая инъекция) мышинной модели, инфицированной вирусом гепатита В

План и процедуры эксперимента:

Путь: внутривенное введение.

Время введения: день 1 - день 7, всего 7 дней.

Группы введения: группа 1: носитель, 10% HP-β-CD; группа 2: GS-9620, 20 мг/кг; группы 3: соединение примера 21, 20 мг/кг.

В день 1, 3, 5 и 7 собирали образцы плазмы через 4 ч после введения и в день 7 собирали образцы печени через 4 ч после введения. Дополнительные данные показаны в табл. 7.

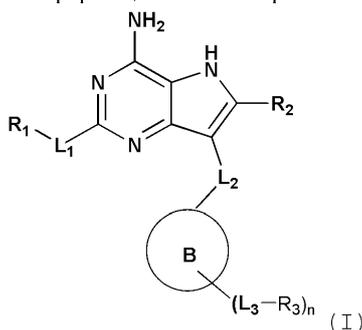
Таблица 7

Группа	Количество мышей в каждой группе	Инъекция плазмиды		Введение				время для сбора крови	Время для сбора печени
		Плазида (мкг/животное)	Вводимая плазида и время	соединение	доза (мг/кг)	объем (мл/кг)	Путь введения		
1	7	~20	NDI pAAV2-HBV 1, 3 мер,	Носитель	/	10	внутрижелудочное введение, день 1 - день 7, раз в день	день 1, 3, 5, 7, через 4 часа после введения	день 7, через 4 часа после введения
2				GS-9620	20				
3				Пример (21)	20				

Подробные результаты фармакодинамики *in vivo* в HDI (гидродинамическая инъекция) мышинной модели, инфицированной вирусом гепатита В, показаны на фиг. 1 и 2. Результаты: данные числа копий HBV в плазме и печени показали, что соединение примера 21 в тех же самых условиях имело лучшую эффективность, чем контрольный агонист Toll-подобного рецептора 7 GS-9620.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где L_1 представляет собой -O-;

L_2 представляет собой -CH₂-;

R_1 выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₁₀алкила, где указанный C₁₋₁₀алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ;

R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, циано, COOH и -CONH₂;

B выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

L_3 выбран из группы, состоящей из C₀₋₆алкилена и имино, где указанный C₀₋₆алкилен и имино необязательно замещены одним или несколькими R_4 ;

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, amino, C₁₋₁₀алкила, C₃₋₁₀циклогидрокарбила и 3-10-членного гетероциклогидрокарбила, где указанные amino, C₁₋₁₀алкил, C₃₋₁₀циклогидрокарбил и 3-10-членный гетероциклогидрокарбил необязательно замещены одним или несколькими R_4 ; или

R_3 и L_3 вместе со смежным атомом на кольце B образуют насыщенное или ненасыщенное 5-8-членное кольцо, при этом указанное 5-8-членное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_4 ;

n имеет значение 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_4 выбран из группы, состоящей из галогена, -R, -OR и =O;

R независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₈алкила;

гетероциклогидрокарбил относится к неароматической моноциклической, конденсированной полициклической, мостиковой циклической или спироциклической системе, где часть кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O, S(O)_n (где n имеет значение 0, 1 или 2), а остальные кольцевые атомы представляют собой C;

арил относится к моноциклической или конденсированной полициклической ароматической циклической группе, которая содержит сопряженную π -электронную систему, все кольцевые атомы представ-

ляют собой углерод и арил содержит 6-20 атомов углерода;

гетероарил относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, содержащей по меньшей мере один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой C, и содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₁ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или несколькими R₄.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R₁ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или несколькими R₄.

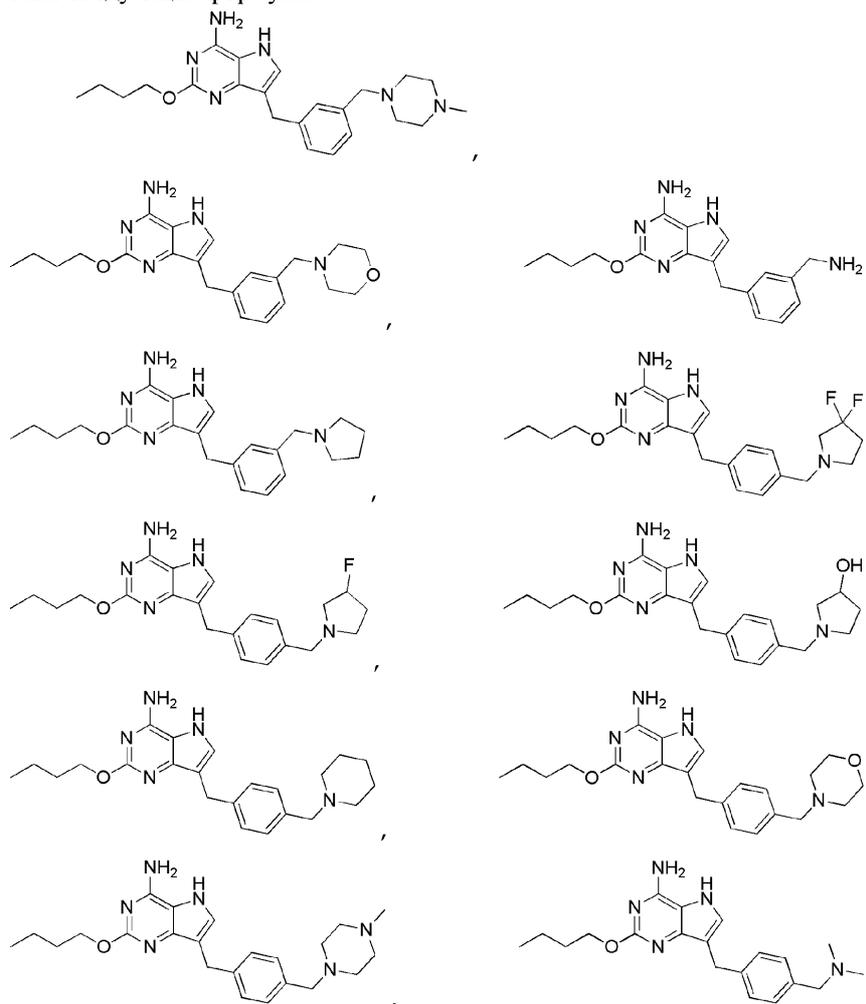
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₂ выбран из группы, состоящей из водорода, циано и -CONH₂.

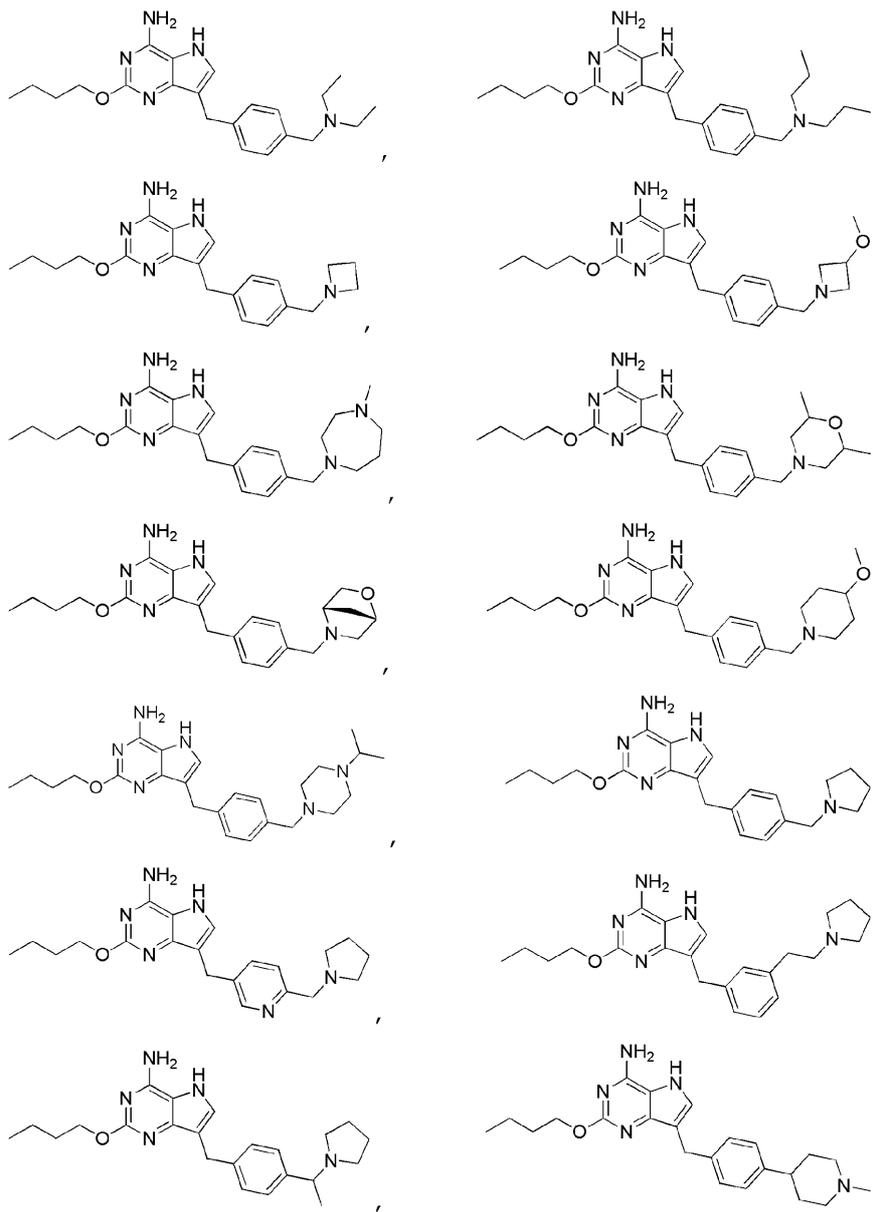
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В выбран из группы, состоящей из фенила и пиридила.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L₃ выбран из группы, состоящей из C₀₋₆алкилена, где указанный C₀₋₆алкилен необязательно замещен одним или несколькими R₄.

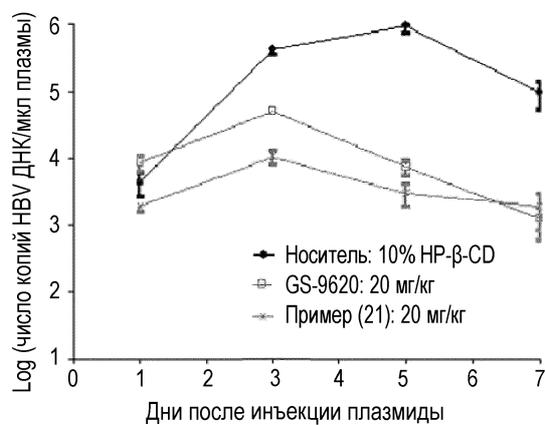
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₃ выбран из группы, состоящей из водорода, амина, C₁₋₆алкила и 3-8-членного гетероциклогидрокарбила, где указанные амина, C₁₋₆алкил и 3-8-членный гетероциклогидрокарбил необязательно замещены одним или несколькими R₄; или R₃ и L₃ вместе со смежным атомом на кольце В образуют насыщенное или ненасыщенное 5-8-членное кольцо, при этом указанное 5-8-членное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R₄.

8. Соединение следующей формулы:

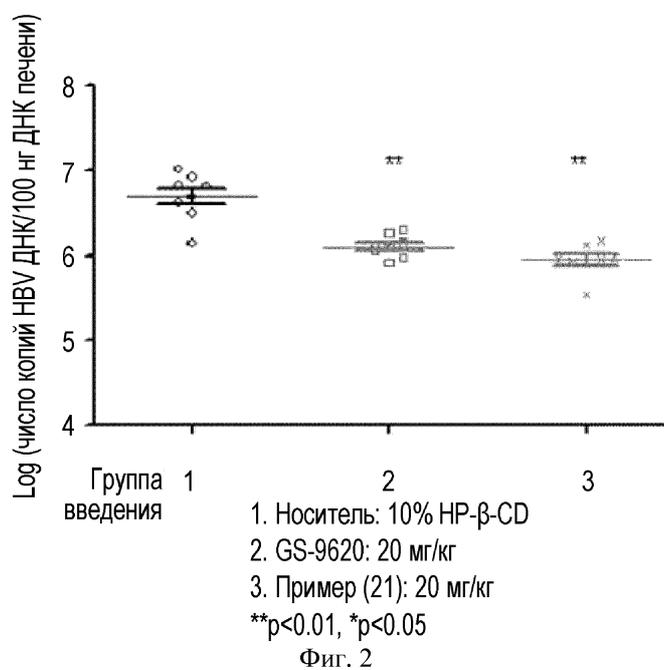




10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.



Фиг. 1



Фиг. 2

