

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 030603

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.08.31

(21) Номер заявки

201692177

(22) Дата подачи заявки

2015.04.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ Toll-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 7

---

(31) 61/987,321

(56) WO-A1-2014056953

(32) 2014.05.01

(33) US

(43) 2017.02.28

(86) PCT/US2015/028264

(87) WO 2015/168269 2015.11.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Ли Юнкай, Мо Тинтин, Ва Порино, У

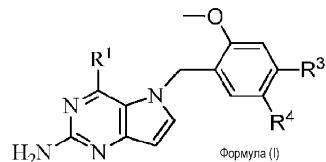
Том Яо-Хсыан, Чжан Сяоюэ (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Изобретение относится к соединениям, иммуногенным композициям и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам применения таких соединений для лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью Toll-подобного рецептора 7.



B1

030603

030603  
B1

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61987321, поданной 1 мая 2014 г., которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

### Область изобретения

Изобретение относится к соединениям, которые представляют собой агонисты Toll-подобного рецептора 7 (TLR7), к композициям, содержащим такие соединения, и к способам применения таких соединений.

### Уровень техники, к которому относится изобретение

Врожденная иммунная система осуществляет ранее обнаружение определенных классов патогенов с помощью рецепторов распознавания паттернов (PRR). Обнаруживаемые патогены включают вирусы, бактерии, простейшие и грибы, и каждый из них конститутивно экспрессирует набор класс-специфических устойчивых к мутациям молекул, называемых ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами (PAMP). Эти молекулярные маркеры могут состоять из белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот или их комбинаций, и они могут быть расположены внутри или снаружи. Примеры PAMP включают бактериальные углеводы (липополисахарид или LPS, манноза), нуклеиновые кислоты (бактериальные или вирусные ДНК или РНК), пептидогликаны и липотеихоевые кислоты (из грамположительных бактерий), N-формилметионин, липопротеины и глюканы грибов.

Рецепторы распознавания паттерна эволюционировали для использования трех качеств PAMP. Во-первых, конститутивная экспрессия позволяет хозяину обнаруживать патоген независимо от его стадии жизненного цикла. Во-вторых, PAMP являются класс-специфическими, что позволяет хозяину различать патогены и, таким образом, адаптировать его ответ. В-третьих, устойчивость к мутациям позволяет хозяину распознавать патоген независимо от его конкретного штамма.

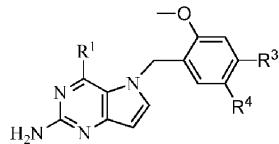
Рецепторы распознавания паттернов вовлечены более чем только в распознавание патогенов через их PAMP. После связывания рецепторы распознавания паттернов имеют тенденцию к кластеризации, привлечению других внеклеточных и внутриклеточных белков в комплекс и инициации каскадов передачи сигнала, которые в конечном итоге влияют на транскрипцию. Кроме того, рецепторы распознавания паттернов вовлечены в функции активации комплемента, коагуляции, фагоцитоза, воспаления и апоптоза в ответ на обнаружение патогена.

Рецепторы распознавания паттерна (PRR) могут быть разделены на эндоцитарные PRR или сигнальные PRR. Сигнальные PRR включают большие семейства мембранных связанных Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитоплазматических NOD-подобных рецепторов, в то время как эндоцитарные PRR стимулируют связывание, поглощение и разрушение микроорганизмов фагоцитами, не полагаясь на внутриклеточный сигнал, встречаются на фагоцитах и опосредуют устранение апоптотических клеток. Кроме того, эндоцитарные PRR распознают углеводы и включают рецепторы маннозы на макрофагах, рецепторы глюкана, присутствующие на всех фагоцитах, и рецепторы-мусорщики, которые распознают заряженные лиганды.

### Сущность изобретения

В рамках настоящего изобретения предусматриваются соединения и их фармацевтические композиции, которые являются агонистами Toll-подобного рецептора 7 (TLR7). Такие агонисты TLR7 являются иммуностимуляторами. Также в рамках настоящего изобретения предусматриваются иммуногенные композиции, которые содержат такие агонисты TLR7.

В одном аспекте такие соединения и их фармацевтически приемлемые соли, индивидуальные изомеры и смесь изомеров, имеют структуру согласно формуле (I)



Формула (I)

где R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

-CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

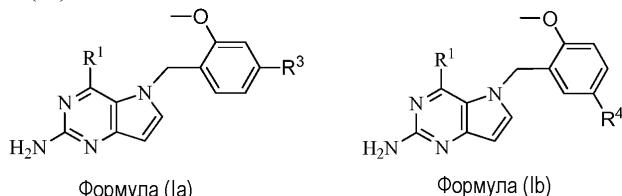
-CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; или

когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;  
 L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;  
 L<sub>7</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
 R<sup>6</sup> представляет собой -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;  
 R<sup>7</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;  
 R<sup>9</sup> представляет собой L<sub>1</sub>OH;  
 каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из -OH;  
 R<sup>12</sup> представляет собой:  
 а) незамещенный тетразолил;  
 б) тетразолил, замещенный -L<sub>1</sub>C(=O)OH; или  
 в) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;  
 каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;  
 каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

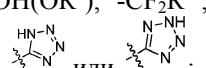
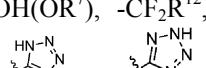
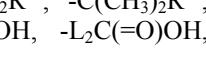
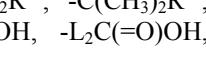
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или формулы (Ib):



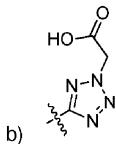
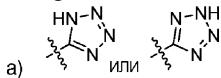
В определенных вариантах осуществления соединений формулы (I):

R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;  
 R<sup>3</sup> представляет собой H, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;  
 R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH или тетразолил;  
 когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH или тетразолил; или  
 когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;  
 L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;  
 L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;  
 L<sub>7</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;  
 R<sup>6</sup> представляет собой -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;  
 R<sup>7</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, метил;  
 R<sup>9</sup> представляет собой L<sub>1</sub>OH;  
 каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из -OH;  
 R<sup>12</sup> представляет собой:  
 а) незамещенный тетразолил;  
 б) тетразолил, замещенный -L<sub>1</sub>C(=O)OH; или  
 в) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;  
 каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;  
 каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

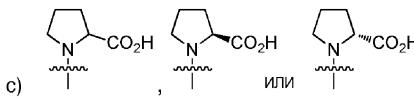
В определенных вариантах осуществления соединений формулы (Ia) или формулы (Ib):

R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;  
 R<sup>3</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или .  
 R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или   
 когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или   
 -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или ; или  
 когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или   
 -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH, или ;  
 L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;  
 $L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ ;  
 $R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;  
 $R^7$  представляет собой  $-C_1-C_3$ -алкил;  
 $R^9$  представляет собой  $L_1OH$ ;  
 каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $-OH$ ;  
 $R^{12}$  представляет собой



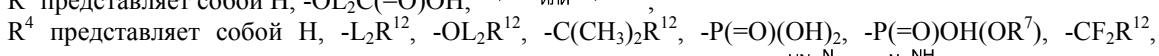
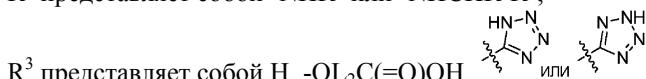
или



каждый  $m$  независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;  
 каждый  $n$  независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$  или  $-NHCHR^6R^9$ ;



$-CF_2C(=O)OH$ ,  $-CH=CHC(=O)OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-L_2C(=O)OH$ ,  $-L_7C(=O)OH$ ,

когда  $R^3$  представляет собой  $H$ , тогда  $R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ,  $-OL_2R^{12}$ ,  $-C(CH_3)_2R^{12}$ ,

$-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)OH(OR^7)$ ,  $-CF_2R^{12}$ ,  $-CF_2C(=O)OH$ ,  $-CH=CHC(=O)OH$ ,  $C(=O)OH$ ,  $-L_2C(=O)OH$ ,

$-L_7C(=O)OH$ ,

когда  $R^4$  представляет собой  $H$ , тогда  $R^3$  представляет собой  $-OL_2C(=O)OH$ ,

$L_1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ ;

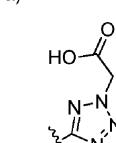
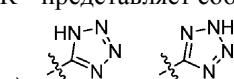
$R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;

$R^7$  представляет собой  $-C_1-C_3$ -алкил;

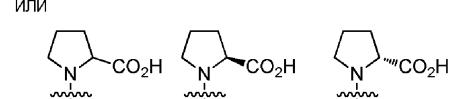
$R^9$  представляет собой  $L_1OH$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $-OH$ ;

$R^{12}$  представляет собой



или



каждый  $m$  независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

каждый  $n$  независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$L_1$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-\text{C}_4\text{-алкил}$  или  $-\text{C}_5\text{-алкил}$ ;

$R^7$  представляет собой метил, этил или пропил;

$R^{11}$  представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-\text{L}_2\text{R}^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_m-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-\text{C}_3\text{-C}_6\text{-алкил}$ ;

$R^{12}$  представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

b) тетразолил, замещенный  $-\text{L}_1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ; или

c) пирролидинил, замещенный  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ; и

каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ;

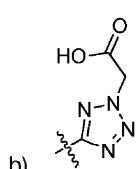
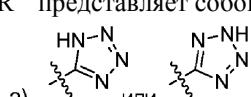
$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-\text{L}_2\text{R}^{12}$ ;

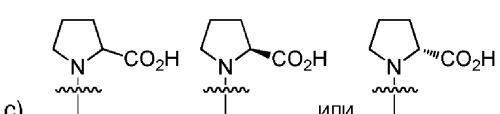
$L_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-\text{C}_5\text{-алкил}$ ;

$R^{12}$  представляет собой



или



В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ;

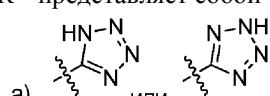
$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-\text{L}_2\text{R}^{12}$ ;

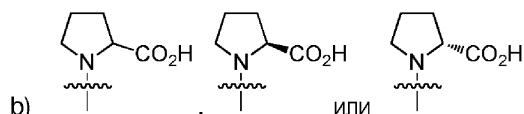
$L_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-\text{C}_5\text{-алкил}$ ;

$R^{12}$  представляет собой



или



В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-\text{NHR}^6$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-\text{L}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5\text{-алкил}$ .

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из

5- (5- ( (1Н-тетразол-5-ил) метокси) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-2, 4-диамина;

5- (5- ( (1Н-тетразол-5-ил) метил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-2, 4-диамина;

(S)-2- ( (5- ( (1Н-тетразол-5-ил) метил) -2-метоксибензил) -2-амино-5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

(S)-2- ( (5- ( (1Н-тетразол-5-ил) метил) -2-метоксибензил) -2-амино-5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-4-ил) амино) пентан-1-ола;

5- (5- (2- (1Н-тетразол-5-ил) этил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-2, 4-диамина;

N4-гексил-5- (2-метокси-5- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-2, 4-диамина;

(S)-2- ( (2-амино-5- (2-метокси-5- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

2- (5- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиrimидин-5-ил) метил) -4-метоксибензил) -2Н-тетразол-2-ил) уксусной кислоты;

5- (2-метокси-4- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

5- (2-метокси-5- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

5- (5- (2- (1Н-тетразол-5-ил) пропан-2-ил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

(S)-2- ( (5- (2- (1Н-тетразол-5-ил) пропан-2-ил) -2-метоксибензил) -2-амино-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

5- (5- (дифтор (1Н-тетразол-5-ил) метил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

2- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) -2, 2-дифторуксусной кислоты;

(3R, 5R)-7- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) -3, 5-дигидроксигептановой кислоты;

2- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) уксусной кислоты;

(S)-2- (3- ( (2-амино-4- ( (1-гидроксигексан-2-ил) амино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) уксусной кислоты;

3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксибензойной кислоты;

(3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) фосфоновой кислоты;

метилводород (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) фосфоната;

(E)-3- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) акриловой кислоты;

3- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) пропионовой кислоты;

(S)-3- (3- ( (2-амино-4- ( (1-гидроксигексан-2-ил) амино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) пропионовой кислоты;

(S)-1- (4- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксибензил) пирролидин-2-карбоновой кислоты;

(R)-1- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксибензил) пирролидин-2-карбоновой кислоты, и

2- (4- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксифенокси) уксусной кислоты.

В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из

2-((3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты;

3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойной кислоты;

5-((5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

5-((5-((2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

(S)-1-((4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, и

(R)-1-((3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы использования соединений формул (I), (Ia) и (Ib) и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения формул (I), (Ia) и (Ib).

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются фармацевтические композиции, которые включают терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (Ia) или (Ib) и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления таких фармацевтических композиций, фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения, введения внутрь стекловидного тела, внутримышечного введения, перорального введения, ректального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, офтальмологического введения или введения в ухо. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции имеют форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингалируемого средства, раствора назального спрея, суппозитория, раствора, эмульсии, мази, глазных капель или ушных капель. В других вариантах осуществления такие фармацевтические композиции, кроме того, включают одно или несколько дополнительных лекарственных средств.

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются лекарственные средства для лечения пациента с заболеванием или нарушением, ассоциированным с активностью рецептора TLR7, и такие лекарственные средства включают терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (Ia) или (Ib).

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается применение соединения формул (I), (Ia) или (Ib) для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7. В определенных вариантах осуществления таких применений заболевание представляет собой инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль. В определенных вариантах осуществления таких применений заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку. В определенных вариантах осуществления таких применений заболевание представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения клеточно-пролиферативного заболевания, включающие введение в систему или индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемых солей; где клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой рак мочевого пузыря, лимфому, остеосаркому, меланому, или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, толстой и прямой кишки, щитовидной железы, яичника, поджелудочной железы, нейрональную опухоль, опухоль легкого, матки или желудочно-кишечную опухоль. В определенных вариантах осуществления таких способов клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному. В определенных вариантах осуществления таких способов клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой рак толстой и прямой кишки. В определенных вариантах осуществления таких способов клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой печеночно-клеточную карциному.

В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается применение соединения для лечения заболевания, ассоциированного с активностью рецептора TLR7, где заболевание выбрано из инфекционного заболевания, вирусного инфекционного заболевания, воспалительного заболевания, респираторного заболевания, дерматологического заболевания, аутоиммунного заболевания, клеточно-пролиферативного заболевания или злокачественной опухоли и где соединение представляет собой соединение формул (I), (Ia) или (Ib). В определенных вариантах осуществления таких способов заболевание или состояние представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псoriasis, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку. В определенных вариантах осуществления таких способов заболевание представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

#### **Подробное описание изобретения**

##### **Определения.**

Термин "алкил", как используют в рамках изобретения, относится к насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводороду. В определенных вариантах осуществления такие алкильные группы неизбежно являются замещенными. Как используют в рамках изобретения, термины " $C_1-C_3$ -алкил", " $C_1-C_4$ -алкил", " $C_1-C_5$ -алкил", " $C_1-C_6$ -алкил", " $C_1-C_7$ -алкил" и " $C_1-C_8$ -алкил" относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере 1 и не более 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, соответственно. Если нет иных указаний, алкильная группа, как правило, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил. Неограничивающие примеры алкильных групп, как используют в рамках изобретения, включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.п.

Термин "гетероатом", как используют в рамках изобретения, относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S).

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, как используют в рамках изобретения, означает не имеющий длительного вредоносного эффекта на общее состояние здоровья индивидуума, подвергающегося лечению.

Термин "введение" или "проведение введения" рассматриваемого соединения означает предоставление соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, нуждающемуся в лечении.

Термин "злокачественная опухоль", как используют в рамках изобретения, относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым путем и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Типы злокачественной опухоли включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (такие как солидные опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого органа эндокринной системы (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома) или гематологические опухоли (такие как лейкозы).

Термин "носитель", как используют в рамках изобретения, относится к химическим соединениям или средствам, которые облегчают включение соединения, описанного в настоящем описании, в клетки или ткани.

Термины "совместное введение", или "комбинированное введение", или сходные с ними, как используют в рамках изобретения, охватывают введение выбранных лекарственных средств одному пациенту и включают режимы лечения, в которых средства неизбежно вводят одним и тем же путем введения или одновременно.

Термин "дерматологическое нарушение", как используют в рамках изобретения, относится к кожному нарушению. Такие дерматологические нарушения включают, но не ограничиваются ими, пролиферативные или воспалительные нарушения кожи, такие как атопический дерматит, буллезные нарушения, коллагенозы, контактный дерматит, экзему, болезнь Кавасаки, красные угря, синдром Шегрена-Ларссона, актинический кератоз, базально-клеточную карциному и крапивницу.

Термин "разбавитель", как используют в рамках изобретения, относится к химическим соединениям, которые используют для разбавления соединения, описанного в настоящем описании, перед доставкой. Разбавители также можно использовать для стабилизации соединений, описанных в настоящем документе.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", как используют в рамках изобретения, относятся к достаточному количеству вводимого соединения, описанного в настоящем описании, которое будет смягчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемых лечению. Результатом может быть снижение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем описании, требуемое для

обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае можно определять с использованием способов, таких как исследование с увеличением дозы.

Термины "усиливать" или "усиление", как используют в рамках изобретения, означают увеличение или продление либо эффективности, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта лекарственных средств, термин "усиление" относится к способности увеличивать или продлевать, либо по эффективности, либо по длительности, эффект других лекарственных средств для системы. "Усиливающее эффективное количество", как используют в рамках изобретения, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого лекарственного средства в желаемой системе.

Термин "эксципient" относится к любому необходимому вспомогательному веществу, которое может присутствовать в готовой дозированной форме. Например, термин "эксципient" включает носители, связывающие вещества, разрыхлители, наполнители (разбавители), смазывающие вещества, суспендирующие/диспергирующие вещества и т.п.

Термины "фиброз" или "фиброзное нарушение", как используют в рамках изобретения, относятся к состояниям, которые следуют после острого или хронического воспаления и ассоциированы с аномальным накоплением клеток и/или коллагена, и включают, но не ограничиваются ими, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, суставы, легкое или кожа, и включает такие нарушения, как идиопатический фиброз легких и криптогенный фиброзирующий альвеолит.

Термин "ятрогенный", как используют в рамках изобретения, означает состояние, нарушение или заболевание, вызванное или ухудшенное медицинской или хирургической терапией.

Термин "иммунологически эффективное количество", как используют в рамках изобретения, означает введение достаточного количества индивидууму, либо в однократной дозе, либо в качестве части серии, которое является эффективным для лечения или предупреждения иммунологического заболевания или нарушения. Это количество варьируется в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, подвергаемого лечению, возраста, таксономической группы индивидуума, подвергающегося лечению (например, не являющийся человеком примат, примат и т.д.), способности иммунной системы индивидуума синтезировать антитела, желаемой степени защиты, оценки медицинской ситуации лечащим врачом и других значимых факторов. Ожидается, что это количество будет находиться в относительно широком диапазоне, который может быть определен с использованием стандартных испытаний.

"Иммунологический ответ" или "иммунный ответ" на антиген или композицию, как используют в рамках изобретения, относится к развитию у индивидуума гуморального и/или клеточного иммунного ответа на антиген или композицию.

Иммунные ответы включают врожденные и адаптивные иммунные ответы. Врожденные иммунные ответы представляют собой быстroredействующие ответы, которые обеспечивают первую линию защиты для иммунной системы. Напротив, в адаптивном иммунитете используется селекция и клonalная экспансия иммунных клеток, имеющих соматически реаранжированные гены рецепторов (например, Т- и В-клеточных рецепторов), которые распознают антигены из данного патогена или нарушения (например, опухоли), тем самым обеспечивая специфичность и иммунологическую память. Врожденные иммунные ответы среди их многих эффектов приводят к быстрому выбросу воспалительных цитокинов и активации антигенпредставляющих клеток (APC), таких как макрофаги и дендритные клетки. Для различения патогенов от собственных компонентов, врожденная иммунная система использует множества относительно невариабельных рецепторов, которые обнаруживают признаки патогенов, известные как ассоциированные с патогеном молекулярные паттерны или РАМР. Описано, что механизм этого усиления иммунного ответа вовлекает рецепторы распознавания паттерна (PRR), которые дифференциально экспрессируются на различных иммунных клетках, в том числе нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, натуральных киллерах, В-клетках и некоторых неиммунных клетках, таких как эпителиальные и эндотелиальные клетки. Связывание PRR приводит к активации некоторых из этих клеток и секреции ими цитокинов и хемокинов, а также к созреванию и миграции других клеток. В совокупности, это обеспечивает воспалительную среду, которая приводит к возникновению адаптивного иммунного ответа. PRR включают нефагоцитарные рецепторы, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и белки нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (NOD), и рецепторы, которые индуцируют фагоцитоз, такие как рецепторы-мусорщики, рецепторы маннозы и рецепторы  $\beta$ -глюкана. Дендритные клетки распознаются в качестве некоторых из наиболее важных типов клеток для инициации примирения наивных CD4 $^{+}$ -хеллерных Т-клеток (T<sub>H</sub>) и для индукции дифференцировки CD8 $^{+}$  Т-клеток в киллерные клетки. Было описано, что передача сигнала TLR играет важную роль в определении качества этих ответов хеллерных Т-клеток, например, причем природа сигнала TLR определяет конкретный тип наблюдаемого T<sub>H</sub>-ответа (например, ответ T<sub>H</sub>1 против T<sub>H</sub>2). Комбинация антителного (гуморального) и клеточного иммунитета формируется в качестве ответа T<sub>H</sub>1-типа, в то время как ответ T<sub>H</sub>2-типа в основном является антителным ответом.

"Гуморальный иммунный ответ" относится к иммунному ответу, опосредованному молекулами антител, в то время как "клеточный иммунный ответ" относится к иммунному ответу, опосредованному Т-лимфоцитами и/или другими лейкоцитами. Один из важных аспектов клеточного иммунитета вовлека-

ет антигенспецифический ответ цитолитических Т-клеток ("CTL"). CTL обладают специфичностью в отношении пептидных антигенов, которые презентируются вместе с белками, кодируемыми основным комплексом гистосовместимости (MHC), и экспрессируются на поверхностях клеток. CTL помогают индуцировать и стимулировать внутриклеточное разрушение внутриклеточных микроорганизмов или лизис клеток, инфицированных такими микробами. Другой аспект клеточного иммунитета вовлекает антиген-специфический ответ хелперных Т-клеток. Хелперные Т-клетки действуют, помогая стимулировать функцию и фокусируя активность неспецифических эффекторных клеток против клеток, экспонирующих пептидные антигены, связанные с молекулами MHC на их поверхности. "Клеточный иммунный ответ" также относится к продукции цитокинов, хемокинов и других таких молекул, продуцируемых анти-вируемыми Т-клетками и/или другими лейкоцитами, в том числе лейкоцитами, происходящими из CD4+ и CD8+ Т-клеток.

Термин "воспалительные нарушения", как используют в рамках изобретения, относится к заболеваниям или состояниям, которые характеризуется одним или несколькими признаками из боли (dolor, в результате образования токсичных веществ и стимуляции нервов), повышенной температуры (calor, в результате расширения сосудов), покраснения (rubor, в результате расширения сосудов и увеличения кровотока), опухания (tumor, в результате чрезмерного притока и ограниченного оттока жидкости) и снижения функции (functio laesa, которое может быть частичным или полным, времененным или постоянным). Воспаление принимает множество форм и включает, но не ограничивается ими, воспаление, которое является одним или несколькими из следующих: острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастазирующее, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранные, гнойное, склерозирующее, серозно-фибринозное, серозное, простое, специфическое, подострое, гноеродное, токсическое, травматическое и/или язвенное. Воспалительные нарушения, кроме того, включают, но не ограничиваются ими, нарушения, поражающие кровеносные сосуды (полиартерит, височный артерит); суставы (артрит: кристаллический, остео-, псориатический, реактивный, ревматоидный, Рейтерса); желудочно-кишечный тракт (заболевание); кожу (дерматит); или множество органов и тканей (системная красная волчанка).

Термины "заболевание глаз" или "офтальмологическое заболевание", как используют в рамках изобретения, относятся к заболеваниям, которые поражают глаза или глаза и также потенциально окружающие ткани. Глазные или офтальмологические заболевания включают, но не ограничиваются ими, конъюнктивит, ретинит, склерит,uveitis, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, папиллярный конъюнктивит и цитомегаловирусный (CMV) ретинит.

Термин "фармацевтически приемлемый", как используют в рамках изобретения, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не нарушает биологическую активность или свойства соединений, описанных в настоящем документе. Такие материалы вводят индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействия неблагоприятным образом с какими-либо из компонентов композиции, в которой они содержатся.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используют в рамках изобретения, относится к составу соединения, который не вызывает выраженного раздражения в организме, в который ее вводят, и не нарушает биологическую активность и свойства соединений, описанных в настоящем документе.

Термины "комбинация" или "фармацевтическая комбинация", как используют в рамках изобретения, означает продукт, который является результатом смешения или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, в качестве примера как соединение формулы (I), так и дополнительное лекарственное средство, вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, в качестве примера как соединение формулы (I), так и дополнительное лекарственное средство, вводят пациенту в качестве отдельных единиц либо одновременно, либо совместно, либо последовательно без конкретных временных пределов, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни 2 соединений в организме пациента. Последнее также применимо к терапии коктейлем, например, к введению 3 или более активных ингредиентов.

Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция", как используют в рамках изобретения, относятся к смеси соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере с одним и необязательно более чем с одним другим фармацевтически приемлемым химическим компонентом, таким как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие вещества, супенсирующие вещества, загустители и/или эксципиенты.

Термин "респираторное заболевание", как используют в рамках изобретения, относится к заболеваниям, поражающим органы, которые вовлечены в дыхание, такие как нос, глотка, гортань, трахея, бронхи и легкие. Респираторные заболевания включают, но не ограничиваются ими, астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (внешнюю) астму, неаллергическую (внутреннюю) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, индуцируемую аллерг-

ном астму, чувствительную к аспирину астму, индуцируемую физической нагрузкой астму, изокапническую гипервентиляцию, астму с началом в детском возрасте, астму с началом во взрослом возрасте, кашлевую астму, профессиональную астму, устойчивую к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, в том числе хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз и гипоксию.

Термины "индивидуум" или "пациент", как используют в рамках изобретения, охватывают млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, людей, шимпанзе, человекообразных обезьян, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц, рыб и т.п. Часто индивидуумом является человек, и он может представлять собой человека, который диагностирован как нуждающийся в лечении заболевания или нарушения, описанного в настоящем описании.

Термин "агонист TLR7", как используют в рамках изобретения, относится к соединению, которое активирует рецептор TLR7.

Термин "заболевание TLR7" или "заболевание или нарушение, ассоциированное с активностью TLR7", как используют в рамках изобретения, относится к любому болезненному состоянию, ассоциированному с Toll-подобным рецептором. Такие заболевания или нарушения включают, но не ограничиваются ими, инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание и злокачественную опухоль, такие как, только в качестве примера, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественная опухоль, рак молочной железы, лимфома, остеосаркома, меланома, рак молочной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак толстой и прямой кишки, рак щитовидной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейрональная злокачественная опухоль, рак легкого, рак тела матки, желудочно-кишечный рак, ВИЧ, гепатит, гепатит В, гепатит С, печечно-клеточная карцинома или волчанка.

Термин "терапевтически эффективное количество", как используют в рамках изобретения, относится к любому количеству соединения, которое по сравнению с индивидуумом, которому не вводят такое количество, приводит к улучшенному лечению, заживлению, предупреждению или смягчению заболевания, нарушения или побочного эффекта, или к снижению скорости развития заболевания или нарушения. Также термин включает в свой объем количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции.

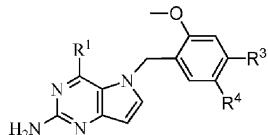
Термины "лечить", "проведение лечения" или "лечение", как используют в рамках изобретения, относится к способам снижения, ослабления или смягчения симптомов заболевания или состояния, предупреждения дополнительных симптомов, смягчения или предупреждения основных метаболических причин симптомов, ингибирования заболевания или состояния, остановки развития заболевания или состояния, смягчения заболевания или состояния, обеспечения регрессии заболевания или состояния, смягчения состояния, вызываемого заболеванием или состоянием, или остановки симптомов заболевания или состояния либо профилактически и/либо терапевтически.

Названия соединений получали с использованием ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) или J. Chem. version 5.2.2 (ChemAxon).

#### **Описание предпочтительных вариантов осуществления**

В рамках настоящего изобретения предусматриваются соединения и их фармацевтические композиции, которые являются агонистами Toll-подобного рецептора-7 (TLR7). Также предусматриваются соединения, фармацевтические композиции и способы лечения заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7.

Агонисты TLR7 по изобретению представляют собой соединения, имеющие структуру формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, индивидуальные изомеры и смесь их изомеров:



Формула (I)

где R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

-CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; или

когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

L<sub>7</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>;

R<sup>6</sup> представляет собой -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой L<sub>1</sub>OH;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из -OH;

R<sup>12</sup> представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

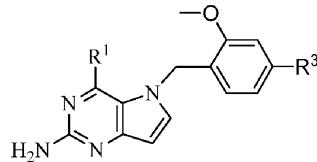
b) тетразолил, замещенный -L<sub>1</sub>C(=O)OH; или

c) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;

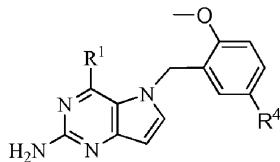
каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или формулы (Ib):



Формула (Ia)



Формула (Ib),

где R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено в настоящем описании.

Соединения формул (I), (Ia) и (Ib), описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли также включают все подходящие изотопные варианты таких соединений и фармацевтически приемлемые соли. Изотопный вариант соединения или его фармацевтически приемлемой соли определяют как вариант, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим то же атомное число, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения и их фармацевтически приемлемые соли, включают, но не ограничиваются ими, изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl и <sup>123</sup>I. Определенные изотопные варианты соединений и их фармацевтически приемлемые соли, например варианты, в которые включен радиоактивный изотоп, такой как <sup>3</sup>H или <sup>14</sup>C, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В конкретных примерах изотопы <sup>3</sup>H и <sup>14</sup>C можно использовать вследствие простоты их получения и возможности обнаружения. В других примерах замена изотопами, такими как <sup>2</sup>H, может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, такие как увеличенное время полужизни *in vivo* или снижение необходимой дозировки. Изотопные варианты соединений и фармацевтически приемлемых солей, и их изомеры получают посредством общепринятых методик с использованием подходящих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Способы получения соединений формулы (I).

Общие методики получения соединений формулы (I) и ее подформул описаны в разделе "Примеры". В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например гидрокси-, амино-, имино-, тио- или карбоксигруппы, где они являются желательными в конечном продукте, могут быть защищены во избежание и нежелательного участия в реакциях. Общепринятые защитные группы можно использовать в соответствии со стандартной практикой (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, 1991).

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) и ее подформул получают в качестве фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли посредством реакции формы свободного основания соединения формул (I), (Ia) или (Ib) с фармацевтически приемлемой органической кислотой или неорганической кислотой. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемую основно-аддитивную соль соединений формул (I), (Ia) или (Ib) получают путем реакции формы свободной кислоты соединения формул (I), (Ia) или (Ib) с фармацевтически приемлемым органическим основанием или неорганическим основанием. Альтернативно, формы солей соединений формул (I), (Ia) или (Ib) по-

лучают с использованием солей исходных материалов или промежуточных соединений. В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib) имеют форму других солей, включая, но не ограничиваясь ими, оксалаты и трифторацетаты. В определенных вариантах осуществления получают полусоли кислот и оснований, например, гемисульфаты и полусоли кальция.

Такие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений формул (I), (Ia) или (Ib) включают, но не ограничиваются ими, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, сукцинат, малеат, формиат, ацетат, адипат, безилат, бикарбонат/карбонат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутамат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат), гексаноат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цикламат, эдизилат, эсилат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/водородфосфат/диводородфосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, танинат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат.

Органические кислоты или неорганические кислоты, используемые для образования определенных фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений формул (I), (Ia) или (Ib), включают, но не ограничиваются ими, бромистоводородную, хлористоводородную, серную, азотную, фосфорную, янтарную, малеиновую, муравьиную, уксусную, пропионовую, фумаровую, лимонную, виннокаменную, молочную, бензойную, салициловую, глутаминовую, аспарагиновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую, метансульфоновую, этансульфоновую, нафталинсульфоновую, такую как 2-нафталинсульфоновая, или гексановую кислоту.

Такая фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль соединения формул (I), (Ia) или (Ib) включает, но не ограничивается ими, соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка.

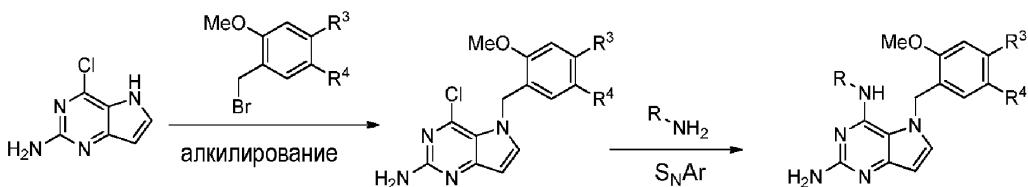
В определенных вариантах осуществления формы свободной кислоты или свободного основания соединений формулы (I) получают из соответствующей формы основно-аддитивной соли или кислотно-аддитивной соли, соответственно. Например, соединение формул (I), (Ia) или (Ib) в форме кислотно-аддитивной соли преобразуют в соответствующее свободное основание путем обработки подходящим основанием (только в качестве примера, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Например, соединение формул (I), (Ia) или (Ib) в форме основно-аддитивной соли конвертируют в соответствующую свободную кислоту путем обработки подходящей кислотой (только в качестве примера, хлористоводородной кислотой).

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib) получают в качестве защищенных производных с использованием способов, известных средним специалистам в данной области. Подробное описание способов, пригодных для получения защитных групп и их удаления, могут быть найдены в T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry," 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) и (Ib) получают в качестве их индивидуальных стереоизомеров. В других вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) и (Ib) получают в качестве их индивидуальных стереоизомеров посредством реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с получением пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В определенных вариантах осуществления разделение энантиомеров проводят с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений формул (I), (Ia) или (Ib) или с использованием диссоциирующих комплексов (например, кристаллических диастереомерных солей). Диастереомеры имеют отличающиеся физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимость, реактивность, и т.д.), и их легко разделять, учитывая эти различия. В определенных вариантах осуществления диастереомеры разделяют посредством хроматографии или способами разделения/решения на основе различий в растворимости. Затем выделяют оптически чистый энантиомер вместе с разделяющим средством с помощью любых практических средств, которые не приведут рацемизации. Более подробное описание способов, пригодных для выделения стереоизомеров соединений из их рацемической смеси, может быть найдено в Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions" John Wiley & Sons, Inc., 1981.

Неограничивающий пример схемы синтеза, используемой для получения соединений формул (I), проиллюстрирован на схеме реакции I.

Схема I



На схеме I иллюстрируется синтез пирролопириимидинов формулы (I) с использованием двухстадийной схемы, начиная с коммерчески доступного 4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пириимидин-2-амина. Алкилирование в положении N-5 аналогом бензилбромида (или бензилхлорида) дает соответствующие 5-бензилпроизводные, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено в настоящем описании. Последующее замещение S<sub>N</sub>Ar группы хлора производным алкиламина обеспечивает соответствующий 4,5-двуихзамещенный пирролопириимидин, где R представляет собой R<sup>6</sup> или -CHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>9</sup> являются такими, как определено в настоящем описании.

#### Фармакология и применимость.

Когда чужеродный антиген нагружает иммунную систему, она отвечает запуском защитного ответа, который характеризуется координированным взаимодействием как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. Эти две взаимозависимые системы удовлетворяют двум взаимоисключающим требованиям: скорость (обеспечивается врожденной системой) и специфичность (обеспечивается адаптивной системой).

Врожденная иммунная система служит в качестве первой линии защиты против вторгающихся патогенов, контролируя патоген, пока адаптивный ответ созревает. Она запускается в пределах минут после инфицирования антиген-независимым образом, отвечая на широко консервативные паттерны в патогенах (хотя она не является неспецифической и может различать собственные структуры и патогены). Важно, что она также создает воспалительную и костимулирующую среду (иногда называемую сигналом опасности) которая усиливает адаптивную иммунную систему и направляет (или поляризует) ее в сторону клеточных или гуморальных ответов, наиболее подходящих для борьбы с инфекционным агентом.

Разработка модуляторов TLR для терапевтического нацеливания врожденного иммунитета была рассмотрена (см. Nature Medicine, 2007, 13, 552-559; Drug Discovery Today: Therapeutic Stateqies, 2006, 3, 343-352 и Journal of Immunology, 2005, 174, 1259-1268).

Адаптивный ответ становится эффективным в течение дней или недель, но в конечном случае обеспечивает антигенную специфичность, требуемую для полного устранения патогена и формирования иммунологической памяти. Он опосредуется в основном Т- и В-клетками, которые подверглись реаранжировке генов эмбрионального типа и характеризуются специфичностью и длительной памятью. Однако он также вовлекает привлечение элементов врожденной иммунной системы, включая профессиональные фагоциты (макрофаги, нейтрофилы и т.д.) и гранулоциты (базофилы, эозинофилы и т.д.), которые поглощают бактерии и даже относительно крупных паразитов-простейших. После созревания адаптивного иммунного ответа последующее воздействие патогена приводит к быстрому его устраниению вследствие образования высокоспецифических клеток памяти, которые быстро активируются при последующем воздействии распознаваемого ими антигена.

Автоиммунные заболевания определяются (i) гуморальным или аутоантителным ответом на собственный антиген (только в качестве примера, первичный гипертреоидизм Грэйвса с антителами к рецептору TSH) или (ii) клеточным ответом, где иммунные клетки разрушают неиммунные клетки, из которых происходит собственный антиген (только в качестве примера, тироциты (тиреоидит Хашимото) или клетки β-островков поджелудочной железы (диабет 1 типа)). Многие автоиммунные заболевания представляют собой комбинацию обоих явлений, например тиреоидит Хашимото и диабет 1 также имеют аутоантитела: антитела против пероксидазы щитовидной железы (ТРО) или антитела против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD)/островковых клеток. Аутоиммунные заболевания часто имеют воспалительный компонент, включая, но не ограничиваясь ими, повышение уровней молекул адгезии (только в качестве примера, молекулы клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1)) и изменение адгезии лейкоцитов к сосудам, как, например, при колите, системной волчанке, системной склеродермии и сосудистых осложнениях диабета.

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки типа I, характеризующиеся внеклеточным доменом N-концевых лейцин-богатых повторов (LRR), за которым следует цистеин-богатая область, домен TM и внутриклеточная (цитоплазматическая) хвостовая часть, которая содержит консервативную область, называемую доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). TLR являются рецепторами распознавания паттерна (PRR), которые экспрессируются на иммунных клетках, включая, но не ограничиваясь ими, дендритные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты и натуральные киллеры. LRR-домен является важным для связывания лиганда и ассоциированной с ним передачи сигнала и является общим признаком PRR. Домен TIR является важным при белок-белковых взаимодействиях, и он ассоциирован с врожденным иммунитетом. Домен TIR также является общим для более крупного супер-

семейства IL-1 R/TLR, которое состоит из трех подгрупп. Представители первой группы обладают иммуноглобулиновыми доменами в их внеклеточных областях и включают рецепторы IL-1 и IL-18 и вспомогательные белки, а также ST2. Вторая группа охватывает TLR. Третья группа включает внутриклеточные адаптерные белки, важные для передачи сигнала.

TLR представляют собой группу рецепторов распознавания паттерна, которые связываются с ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами (PAMPS) из бактерий, грибов, простейших и вирусов, и действуют в качестве защиты первой линии против вторгающихся патогенов. TLR необходимы для индукции экспрессии генов, вовлеченных в воспалительные ответы, и TLR и врожденная иммунная система являются ключевой стадией развития антигенспецифического приобретенного иммунитета.

Адаптивный (гуморальный или клеточно-опосредуемый) иммунитет ассоциирован с механизмом передачи сигнала TLR врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет представляет собой защитный ответ иммунных клеток, которые быстро функционируют, осуществляя борьбу с внешними повреждениями, включая, но не ограничиваясь ими, бактериальные или вирусные средства.

Адаптивный иммунитет является более медленным ответом, который вовлекает дифференцировку и активацию наивных Т лимфоцитов в типы клеток Т-хеллеров 1 (Th1) или Т-хеллеров 2 (Th2). Th1-клетки в основном стимулируют клеточный иммунитет, в то время как Th2-клетки в основном стимулируют гуморальный иммунитет. Хотя первично адаптивный иммунитет является защитной системой хозяина, патологическая экспрессия сигналов врожденного иммунитета от каскада TLR вовлечена в инициацию аутоиммунных воспалительных заболеваний.

Все TLR, по-видимому, функционируют в качестве либо гомодимера, либо гетеродимера при распознавании специфических, или набора специфических, молекулярных детерминант, присутствующих на патогенных организмах, включая поверхностные липополисахариды бактериальных клеток, липопротеины, бактериальный флагеллин, ДНК как из бактерий, так и из вирусов, и вирусную РНК. Клеточный ответ на активацию TLR вовлекает активацию одного или нескольких факторов транскрипции, что приводит к продукции и секреции цитокинов и костимулирующих молекул, таких как интерфероны, TNF, интерлейкины, MIP-1 и MCP-1, которые вносят вклад в уничтожение и устранение патогенной инвазии.

Пространственная экспрессия TLR совпадает с поверхностью контакта хозяина с внешней средой. Хотя только несколько других Toll-подобных белков было клонировано в *Drosophila*, семейство TLR человека состоит по меньшей мере из 11 представителей, с TLR1 по TLR11, которые индуцируют перекрывающиеся, но, тем не менее, различные биологические ответы вследствие различий в клеточной экспрессии и каскадах передачи сигнала, которые они инициируют. Каждый из TLR экспрессируется на отличающейся подгруппе лейкоцитов и каждый из TLR является специфическим по его профилям экспрессии и чувствительности к PAMP и обнаруживает отличающиеся подгруппы патогенов, что обеспечивает тщательный надзор иммунной системы.

#### Toll-подобный рецептор 7 (TLR7).

TLR7 картирован на хромосоме человека Xp22, и последовательность TLR7 кодирует белок из 1049 (а.к.), содержащий 27 N-концевых LRR с вычисленной молекулярной массой 121 кДа. TLR7 наиболее сходен с TLR8 и TLR9 с общей идентичностью последовательностей (а.к.) 43 и 36% соответственно.

In vivo мРНК TLR7 экспрессируется в легком, плаценте, селезенке, лимфатическом узле и миндалевидной железе. Экспрессия мРНК TLR7 является наиболее высокой в моноцитах, В-клетках и плазмоцитоидных дендритных клетках. In vitro экспрессия мРНК TLR7 повышается в клетках THP-1 при индуцируемой РМА дифференцировке. TLR7 в высокой степени активируется воздействием IL-6 и в меньшей степени аутокринными IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ . Экспрессия мРНК TLR7 в клетках THP-1 повышается после воздействия как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR7 является повышенной после воздействия как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий в моноцитах и в меньшей степени в гранулоцитах. TLR7 экспрессируется в эндосоме. Роль TLR7 состоит в обнаружении присутствия "чужеродной" одноцепочечной РНК в клетке в качестве средства ответа на вирусную инвазию. TLR7 является структурно высококонсервативным белком, который распознает гуанозин-или уридин-богатую, одноцепочечную РНК (оцРНК) из вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус везикулярного стоматита и вирус гриппа. Таким образом, ожидается, что посредством активации дендритных клеток и других антигенпредставляющих клеток связывание TLR7 и продукция в результате этого цитокинов будут активировать разнообразные механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа, приводящие к разрушению патогенов, инфицированных клеток или опухолевых клеток.

Соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации являются агонистами активности Toll-подобного рецептора 7, и их используют для лечения заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с такими рецепторами TLR7.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения респираторных заболеваний и/или нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, астму, бронхиальную астму, аллергическую астму, внутреннюю астму, внешнюю астму, индуцируемую физической

нагрузкой астму, индуцируемую лекарственным средством астму (в том числе индуцируемую аспирином и NSAID) и индуцируемую пылью астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); бронхит, в том числе инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхэктаз; кистозный фиброз; саркоидоз; альвеолит у сельскохозяйственных рабочих и родственные заболевания; обусловленный гиперчувствительностью пневмонит; фиброз легких, в том числе криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатическую интерстициальную пневмонию, фиброз, осложняющий антинеопластическую терапию и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибные инфекции; осложнения трансплантации легкого; васкулитные и тромботические нарушения сосудов легкого и легочную гипертензию; для противокашлевой активности, включая лечение хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенный кашель; для лечения острого и хронического ринита, в том числе медикаментозного ринита и вазомоторного ринита; круглогодичного и сезонного аллергического ринита, в том числе нервного ринита (сенная лихорадка); назального полипоза; острой вирусной инфекции, включая простуду, и инфекции респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, коронавирусом (в том числе SARS) и аденоизом.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения дерматологических нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы, и реакции гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматит; себорейный дерматит, герпетiformный дерматит, красный плоский лишай, склеротический атрофический лишай, гангренозную пиодермию, саркоид кожи, базально-клеточную карциному, актинический кератоз, дискоидную красную волчанку, пемфигус, пемфигоид, буллезный эпидермоз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулиты, токсические эритемы, кожные эозинофилии, очаговую алопецию, облысение по мужскому типу, синдром Свита, синдром Вебера-Крисчена, полиформную эритему; целлюлит, как инфекционный, так и неинфекционный; панникулит; кожные лимфомы, немеланомный рак кожи и другие диспластические очаги повреждения; индуцируемые лекарственными средствами нарушения, включающие фиксированные вызванные лекарственным средством высыпания.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения глазных заболеваний и/или нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, блефарит; конъюнктивит, в том числе круглогодичный и весенний аллергический конъюнктивит; ирит; передний и заднийuveит; хорOIDит; аутоиммунные, дегенеративные или воспалительные нарушения, поражающие сетчатку; офтальмит, включающий симпатический офтальмит; саркоидоз; инфекции, включая вирусные, грибные и бактериальные.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения других аутоиммунных и аллергических нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, синдром раздраженной кишки, системную красную волчанку, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Грэйвса, болезнь Адисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурну, эозинофильный фасциит, гипер-IgE-синдром, антифосфолипидный синдром и синдром Сезари.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры и фармацевтические композиции используют для лечения злокачественной опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, рак мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы, толстой и прямой кишки, печени, печеноочно-клеточную карциному, рак легкого, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак кишечника и толстой кишки, желудка, кожи, и опухоли головного мозга и злокачественные опухоли, поражающие костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативную систему, такие как лимфа Ходжкина и неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастазирующего заболевания и рецидивов опухоли, и паранеопластических синдромов. В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры и фармацевтические композиции являются пригодными в качестве модуляторов активности Toll-подобного рецептора, и их используют для лечения новообразований, включая, но не ограничиваясь ими, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, актинический кератоз, меланому, карциномы, саркомы, лейкозы, почечноклеточный рак, саркому Капоши, миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественную миелому.

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения инфекционных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, вирусные инфекционные заболевания, такие как остроконечные кондиломы, простые бородавки, подошвенные бородавки, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), гепатит B, гепатит C, вирус Денге, вирус простого герпеса (только в качестве примера, HSV-I, HSV-II, CMV или VZV), контагиозный моллюск, коровья оспа, натуральная оспа, лентивирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус папилломы человека (HPV), цитомегалови-

рус (CMV), вирус ветряной оспы (VZV), риновирус, энтеровирус, аденоизома, коронавирус (например, SARS), вирус гриппа, вирус парагриппа, вирус свинки, вирус кори, паповавирус, гепаднавирус, флавивирус, ретровирус, аренавирус (только в качестве примера, LCM, вирус Хунин, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и вирус лихорадки Ласса) и филовирус (только в качестве примера, вирус Эбола или вирус марбургской болезни).

В определенных вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения бактериальных, грибных и простейших инфекций, включая, но не ограничиваясь ими, туберкулез и *mycobacterium avium*, лепру; *pneumocystis carinii*, криптоспоридиоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, инфекцию трипаносомами, лейшманиоз, инфекции, вызываемые бактериями рода *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Chlamydia*, и грибные инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококковый менингит.

#### Введение и фармацевтические композиции.

Для терапевтических применений соединений формул (I), (Ia) и (Ib) или их фармацевтически приемлемых солей и изомеров такие соединения вводят в терапевтически эффективных количествах либо отдельно, либо в качестве части фармацевтической композиции. Таким образом, такие фармацевтические композиции содержат соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Кроме того, такие соединения и композиции вводят по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами. Способ введения таких соединений и композиций включает, но не ограничивается ими, пероральное введение, ректальное введение, парентеральное введение, внутривенное введение, введение внутрь стекловидного тела, внутримышечное введение, ингаляцию, интраназальное введение, местное введение, глазное введение или ушное введение.

Терапевтически эффективное количество варьируется, в зависимости от, среди прочих, конкретного заболевания, тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья индивидуума, эффективности вводимого соединения, пути введения и желаемого способа лечения. В определенных вариантах осуществления для суточной дозировки соединения формул (I), (Ia) или (Ib) отмечается, что удовлетворительные результаты достигаются системно при суточных дозировках приблизительно от 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. В определенных вариантах осуществления суточная дозировка соединения формул (I), (Ia) или (Ib), вводимого посредством ингаляции, находится в диапазоне от 0,05 до 100 мкг/кг. В определенных вариантах осуществления количества соединения формул (I), (Ia) или (Ib) на дозу, вводимое посредством ингаляции, находится в диапазоне от 10 до 500 нг. В других вариантах осуществления суточная дозировка соединения формул (I), (Ia) или (Ib), вводимого перорально, находится в диапазоне от 0,01 мкг/кг до 100 мг/кг. Указываемая суточная дозировка соединения у более крупного млекопитающего, например человека, находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг соединения формулы (I), вводится удобным образом, например разделенными дозами вплоть до четырех раз в сутки или в системе с контролируемым высвобождением. В определенном варианте осуществления единичные дозированные формы для перорального введения содержат приблизительно от 1 до 50 мг соединения формул (I), (Ia) или (Ib).

Другие аспекты, описанные в настоящем документе, относятся к получению фармацевтической композиции, которая содержит соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных вариантах осуществления такие процессы включают смешение соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемых солей с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом, изготавливают способами смешения, гранулирования и/или нанесения покрытия. В других вариантах осуществления такие композиции необязательно содержат эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства или эмульгаторы, усилители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. В других вариантах осуществления такие композиции являются стерилизованными.

#### Пероральные дозированные формы.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально в качестве отдельных дозированных форм, где такие дозированные формы включают, но не ограничиваются ими, капсулы, желатиновые капсулы, таблетки в форме капсул, таблетки, жевательные таблетки, порошки, гранулы, сиропы, ароматизированные сиропы, растворы или сусpenзии в водных или неводных жидкостях, пищевые пены или кремы, и жидкие эмульсии типа "масло в воде" или жидкие эмульсии типа "вода в масле".

Капсулы, желатиновые капсулы, таблетки в форме капсул, таблетки, жевательные таблетки, порошки или гранулы, используемые для перорального введения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли, получают путем смешения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или

его фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним эксципиентом с использованием общепринятых способов фармацевтического составления. Неограничивающие примеры эксципиентов, используемых в пероральных дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, абсорбенты, красители, вкусовые добавки, консерванты и подсластители.

Неограничивающие примеры таких связующих веществ включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмальную пасту, прежелатинизированный крахмал или другие крахмалы, сахара, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (только в качестве примера, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), алюмоシリкат магния, поливинилпирролидон и их комбинации.

Неограничивающие примеры таких наполнителей включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. В определенных вариантах осуществления связующее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях присутствуют в количестве от приблизительно 50 до приблизительно 99 мас.% фармацевтической композиции или дозированной формы.

Неограничивающие примеры таких разрыхлителей включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбонат кальция, карбонат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, натрий кроскармеллозу, кросповидон, полакрилин калий, натрия крахмала гликолят, картофельный или маниковый крахмал, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, клей, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их комбинации. В определенных вариантах осуществления количество разрыхлителя, используемое в фармацевтических композициях, составляет от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мас.% разрыхлителя, в то время как в других вариантах осуществления количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно 5 мас.% разрыхлителя.

Неограничивающие примеры таких смазывающих веществ включают, но не ограничиваются ими, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, лаурисульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (только в качестве примера, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат, этиллаурат, агар, диоксид кремния, силиконовый силикагель (AEROSIL 200, изготавливаемый W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (выпускаемый в продажу Degussa Co. of Piano, Tex.), CAB-O-SIL (пирогенный продукт диоксида углерода, продаваемый Cabot Co. of Boston, Mass.) и их комбинации. В определенных вариантах осуществления количества смазывающих веществ, используемых в фармацевтических композициях, представляет собой количество, составляющее менее чем приблизительно 1 мас.% фармацевтических композиций или дозированных форм.

Неограничивающие примеры таких разбавителей включают, но не ограничиваются ими, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицин или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления таблетки и капсулы получают путем однородного смешения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли с жидкими носителями, мелкодисперсными твердыми носителями, или и с теми, и с другими, а затем придания продукту желаемого внешнего вида, если необходимо. В определенных вариантах осуществления таблетки получают путем прессования. В других вариантах осуществления таблетки получают путем формования.

В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в качестве дозированной формы с контролируемым высвобождением. Такие дозированные формы используют для обеспечения замедленного или контролируемого высвобождения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли. Контролируемого высвобождения достигают с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации. В определенных вариантах осуществления дозированные формы с контролируемым высвобождением используют для продления активности соединения формулы (I), снижения частоты дозирования и улучшения соблюдения пациентом режима лечения.

Введение соединений формулы (I) в качестве пероральных жидкостей, таких как раствор, сиропы и эликсиры, проводят в единичных дозированных формах, так чтобы данное количество раствора, сиропов или эликсиров содержало заданное количество соединения формулы (I). Сиропы получают путем растворения соединения в водном растворе с подходящей вкусовой добавкой, в то время как эликсиры получают с использованием нетоксичного спиртового носителя. Суспензии составляют путем диспергирования соединения в нетоксичном носителе. Неограничивающие примеры эксципиентов, используемых в пероральных жидкостях для перорального введения, включают, но не ограничиваются ими, солюбилиза-

торы, эмульгаторы, вкусовые добавки, консерванты и красители. Неограничивающие примеры солюбилизаторов и эмульгаторов включают, но не ограничиваются ими, воду, гликоли, масла, спирты, этоксилированные изостеариловые спирты и простые эфиры полиоксиэтиленсorbita. Неограничивающие примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, бензоат натрия. Неограничивающий примеры вкусовых добавок включают, но не ограничиваются ими, масло мяты перечной или природные подсластители, или сахарин или другие искусственные подсластители.

#### Парентеральные дозированные формы.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят парентерально различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, подкожный, внутривенный (включая болюсную инъекцию), внутримышечный и внутриартериальный.

Такие парентеральные дозированные формы вводят в форме стерильных или стерилизуемых инъекционных растворов, суспензий, сухих и/или лиофилизованных продуктов, готовых для растворения или супспензирования в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции (разбавляемые порошки), и эмульсий. Носители, используемые в таких дозированных формах, включают, но не ограничиваются ими, воду для инъекций USP; водные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстроза для инъекций, декстроза и хлорид натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой носители, такие как, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

#### Трансдермальные дозированные формы.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят трансдермально. Такие трансдермальные дозированные формы включают пластиры "резервуарного типа" или "матриксного типа", которые наклеивают на кожу и носят в течение конкретного периода времени для обеспечения проникновения желаемого количества соединения формулы (I). Только в качестве примера такие трансдермальные устройства имеют форму повязки, содержащей поддерживающую часть, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителем, необязательно контролирующий скорость барьера для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для прикрепления устройства к коже. В других вариантах осуществления используют матриксные трансдермальные составы.

Составы для трансдермальной доставки соединения формулы (I) включают эффективное количество соединения формулы (I), носитель и необязательный разбавитель. Носитель включает, но не ограничивается ими, абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для способствования прохождению через кожу хозяина, такие как вода, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления такие системы трансдермальной доставки включают усилители проникновения для способствования доставке одного или нескольких соединений формулы (I) в ткань. Такие усилители проникновения включают, но не ограничиваются ими, ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирапидон, такие как поливинилпирапидон; категории коллидона (повидон, поливидон); мочевину и различные растворимые или не растворимые в воде сложные эфиры сахаров, такие как Tween 80 (полисорбат 80) и Span 60 (сорбитана моностеарат).

В других вариантах осуществления pH такой трансдермальной фармацевтической композиции или дозированной формы, или ткани, на которую наносят фармацевтическую композицию или дозированную форму, корректируют для повышения доставки одного или нескольких соединений формулы (I). В других вариантах осуществления корректируют полярность растворителя, его ионную силу или тоничность для повышения доставки. В других вариантах осуществления добавляют соединения, такие как стеараты, для преимущественного изменения гидрофильности или гидрофобности одного или нескольких соединений формулы (I) в целях повышения доставки. В определенных вариантах осуществления такие стеараты выступают в качестве липидного носителя для состава, в качестве эмульгатора или поверхностно-активного вещества и в качестве усиливающего доставку или усиливающего проникновение средства. В других вариантах осуществления используют различные соли, гидраты соединений формулы (I) для дальнейшей коррекции свойств конечной композиции.

#### Местные дозированные формы.

В определенных вариантах осуществления соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль вводят посредством местного нанесения фармацевтической композиции, содержащей соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, в форме лосьонов, гелей, мазей, растворов, эмульсий, суспензий или кремов. Подходящими составами для местного нанесения на кожу являются водные растворы, мази, кремы или гели, в то время как составы для офтальмологического введения представляют собой водные растворы. Такие составы необязательно содержат

жат солюбилизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

Такие местные составы включают по меньшей мере один носитель и необязательно по меньшей мере один разбавитель. Такие носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, воду, ацетон, этиanol, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления такие местные составы включают усилители проникновения для способствования доставке одного или нескольких соединений формулы (I) в ткань. Такие усилители проникновения включают, но не ограничиваются ими, ацетон; различные спирты, такие как этиanol, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; категории коллидона (повидон, поливидон); мочевину; и различные растворимые в воде или нерастворимые в воде сложные эфиры сахаров, такие как Tween 80 (полисорбат 80) и Span 60 (сорбитана моностеарат).

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят посредством ингаляции. Дозированные формы для ингаляируемого введения составляют в качестве аэрозолей или сухих порошков. Аэрозольные составы для ингаляционного введения содержат раствор или тонкую суспензию соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе.

Кроме того, такие фармацевтические композиции необязательно содержат порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, манинит или крахмал, и необязательно модификатор эффективности, такой как L-лейцин или другая аминокислота, и/или соли стеариновой кислоты с металлами, такие как стеарат магния или кальция.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) вводят непосредственно в легкое посредством ингаляции с использованием ингалятора с отмеренной дозой ("MDI"), в котором используются емкости, которые содержат подходящий низкокипящий пропеллент, например дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ или устройство ингалятора сухого порошка (DPI), в котором используется струя газа для создания облака сухого порошка внутри контейнера, который затем ингаляируется пациентом. В определенных вариантах осуществления составляют капсулы и кассеты желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединения (I) и порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I) доставляют в легкое с использованием устройства для жидкостного спрея, где в таких устройствах используются чрезвычайно мелкие отверстия насадки для распыления жидких составов лекарственного средства, которые затем могут быть непосредственно ингаляированы в легкое. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) доставляют в легкое с использованием небулайзера, где небулайзеры создают аэрозоли жидких составов лекарственного средства с использованием ультразвуковой энергии для формирования тонких частиц, которые могут без труда ингаляироваться. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) доставляют в легкое с использованием электродинамического ("EHD") аэрозольного устройства, где в таких аэрозольных устройствах EHD используется электрическая энергия для распыления жидких растворов или суспензий лекарственного средства.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, также содержат один или несколько усилителей всасывания. В определенных вариантах осуществления такие усилители всасывания включают, но не ограничиваются ими, гликохолат натрия, капрат натрия, N-лаурил-β-D-мальтотиранозид, ЭДТА и смешанные мицеллы.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят назальным путем. Дозированные формы для назального введения составляют в качестве аэрозолей, растворов, капель, гелей или сухих порошков.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ректально в форме суппозиториев, клизм, мазей, кремов, ректальных пен или ректальных гелей. В определенных вариантах осуществления такие суппозитории получают из жировых эмульсий или суспензий, масла какао или других глицеридов.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят офтальмическим путем в качестве глазных капель. Такие составы представляют собой водные растворы, которые необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ушным путем в качестве ушных капель. Такие составы представляют собой водные растворы, которые необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, составляют в виде депо-препарата. Такие составы водят посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. В определенных вариантах осуществления такие составы включают полимерные или гидрофобные материалы (например, такие как эмульсия в приемлемом масле), или ионообменные смолы, или слаборастворимые производные, например, слаборастворимую соль.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения вирусных инфекционных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для внутримышечного введения для лечения вирусных инфекционных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения инфекционных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения бактериальных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения грибных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения злокачественной опухоли, ассоциированной с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для внутривенного введения для лечения злокачественной опухоли, ассоциированной с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для введения в качестве глазных капель для лечения глазных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения для лечения дерматологических заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения для лечения актинического кератоза.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения в качестве крема для лечения актинического кератоза.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения для лечения базально-клеточной карциномы.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения в качестве крема для лечения базально-клеточной карциномы.

В следующем варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для введения посредством ингаляции для лечения респираторных заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с TLR7. В определенных вариантах осуществления респираторное заболевание представляет собой аллергическую астму.

В рамках настоящего изобретения предусматриваются соединения формул (I), (Ia) или (Ib) и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и/или фармацевтически приемлемые соли для применения для активации активности TLR7, и, тем самым, их используют для предупреждения или лечения заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7. Такие соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции являются агонистами TLR7.

Также предусматриваются способы лечения индивидуума, страдающего заболеванием и/или нарушением, ассоциированным с активностью TLR7, где способы включают введение индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли либо отдельно,

либо в качестве части фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В рамках настоящего изобретения предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7.

#### Комбинированное лечение.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят отдельно (без дополнительного лекарственного средства) для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, составляют в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами и вводят для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят последовательно с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В других вариантах осуществления комбинированное лечение включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), перед введением одного или нескольких дополнительных лекарственных средств, для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В других вариантах осуществления комбинированное лечение включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), после введения одного или нескольких дополнительных лекарственных средств для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления комбинированное лечение включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), одновременно с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления комбинированное лечение включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), составленных с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами для лечения одного или нескольких заболеваний и/или нарушений, ассоциированных с активностью TLR7, описанных в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления комбинированной терапии, описанных в настоящем документе, соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемая соль и дополнительное терапевтическое средство(а) действуют аддитивно. В определенных вариантах осуществления комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и дополнительное терапевтическое средство(а) действуют синергично.

В других вариантах осуществления соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, которому раньше не проводили или в настоящее время не проводят лечению другим лекарственным средством.

Дополнительные лекарственные средства, используемые в комбинации с соединением формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой солью, включают, но не ограничиваются ими, антибиотики или антибактериальные средства, противорвотные средства, противогрибковые средства, противовоспалительные средства, противовирусные средства, ингибиторы вирусных ферментов и средства против злокачественной опухоли.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, представляет собой иммуногенную композицию.

В других вариантах осуществления соединение(я) формул (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемая соль являются иммуностимуляторами и обеспечивают иммуностимулирующий эффект при введении по сравнению с составами, которые не содержат соединение формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль.

Иммуностимулирующий эффект, упоминаемый в настоящем описании, часто представляет собой усиление эффекта иммуногенной композиции. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 10% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 20% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 30% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 40% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 50% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 60% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 70% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 80% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 90% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора. В определенных вариантах осуществления повышение эффективности иммуногенной композиции составляет по меньшей мере 100% относительно эффекта иммуногенной композиции в отсутствие иммуностимулятора.

Иммуногенные композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в способе индукции или усиления иммунного ответа у млекопитающего, включающем стадию введения эффективного количества иммуногенной композиции, описанной в настоящем документе. Иммунный ответ предпочтительно является защитным и предпочтительно вовлекает антитела и/или клеточно-опосредуемым.

В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве лекарственного средства, например, для применения для индукции или усиления иммунного ответа у млекопитающего.

В определенных вариантах осуществления иммуногенные композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для изготовления лекарственного средства для индукции иммунного ответа у млекопитающего. Предпочтительно млекопитающим является человек, однако им может быть, например, корова, свинья, курица, кошка или собака.

Один из способов проверки эффективности терапевтического лечения вовлекает мониторинг инфекции патогеном после введения иммуногенных композиций, описанных в настоящем документе. Один из способов проверки эффективности профилактического лечения вовлекает мониторинг иммунных ответов системно (как, например, мониторинг уровня продукции IgG1 и IgG2a) и/или в слизистых оболочках (как, например, мониторинг уровня продукции IgA), против антигенов, включенных в или вводимых совместно с иммуногенными композициями, описанными в настоящем документе, после введения иммуногенной композиции (и антигена при введении по отдельности). Как правило, ответы антигенспецифических сывороточных антител определяют после иммунизации, но до заражения, в то время как ответы антигенспецифических мукозальных антител определяют после иммунизации и после заражения.

Другим способом оценки иммуногенности иммуногенных композиций, описанных в настоящем документе, где антиген представляет собой белок, является рекомбинантная экспрессия белков для скрининга сывороток пациента или секретов слизистых оболочек с использованием иммуноблота и/или микрочипов. Положительная реакция между белком и образцом пациента указывает на то, что пациент имеет индуцированный иммунный ответ на рассматриваемый белок. Этот способ также можно использовать для идентификации иммунодоминантных антигенов и/или эпигенов в белковых антигенах.

Эффективность иммуногенных композиций также можно определять *in vivo* посредством нагрузки в соответствующих моделях на животных инфекций представляющим интерес патогеном.

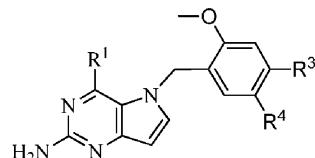
Иммуногенные композиции, описанные в настоящем документе, обычно вводят индивидууму прямо. Прямая доставка может быть осуществлена посредством парентеральной инъекции (например, подкожно, внутрибрюшно, внутривенно, внутримышечно или в интерстициальное пространство ткани), или на слизистую оболочку, например, посредством ректального, перорального (например, таблетка, спрей), вагинального, местного, трансдермального и чрескожного, интраназального, глазного, ушного, легочного или другого мукозального введения.

Иммуногенные композиции можно использовать для индукции системного и/или мукозального иммунитета, предпочтительно для индукции усиленного системного и/или мукозального иммунитета.

Предпочтительно повышенный системный и/или мукозальный иммунитет отражается усиленным ТН1- и/или ТН2-иммунным ответом. Предпочтительно усиленный иммунный ответ включает увеличение продукции IgG1, и/или IgG2a, и/или IgA.

Определенные аспекты и примеры изобретения предоставлены в следующем перечне пронумерованных вариантов осуществления. Будет понятно, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими указанными признаками для обеспечения других вариантов осуществления настоящего изобретения.

1. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, индивидуальные изомеры и смеси изомеров имеют структуру формулы (I)



Формула (I)

где R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH-L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; или

когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

L<sub>7</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>;

R<sup>6</sup> представляет собой -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой L<sub>1</sub>OH;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из -OH;

R<sup>12</sup> представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

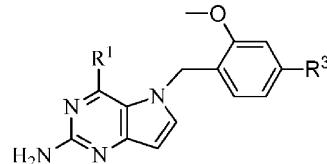
b) тетразолил, замещенный -L<sub>1</sub>C(=O)OH; или

c) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;

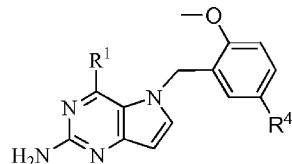
каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

2. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или формулы (Ib):



Формула (Ia)



Формула (Ib).

3. В определенных вариантах осуществления соединений формулы (I):

R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; или

когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;



$L_1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ ;

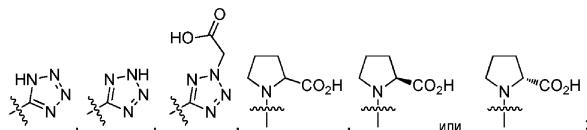
$R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;

$R^7$  представляет собой  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^9$  представляет собой  $L_1OH$ ;

Каждый  $R^{11}$  независимо выбран из  $-OH$ ;

$R^{12}$  представляет собой



каждый  $m$  независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

каждый  $n$  независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

6. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$L_1$  представляет собой  $-CH_2-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_4$ -алкил или  $-C_5$ -алкил;

$R^7$  представляет собой метил, этил или пропил;

$R^{11}$  представляет собой  $OH$ .

7. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $NHR^6$ ;

$R^3$  представляет собой  $H$ ;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

b) тетразолил, замещенный  $-L_1C(=O)OH$ ; или

c) пирролидинил, замещенный  $-C(=O)OH$ ;

каждый  $m$  независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

8. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

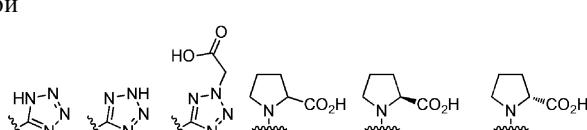
$R^3$  представляет собой  $H$ ;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой



9. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

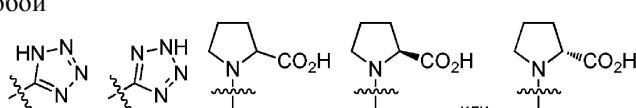
$R^3$  представляет собой  $H$ ;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой



10. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

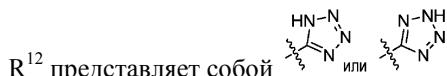
$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

$R^3$  представляет собой  $H$ ;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил;



11. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

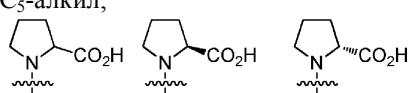
$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5\text{-алкил}$ ;



$R^{12}$  представляет собой

12. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

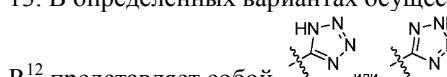
$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2C(=O)OH$ ;

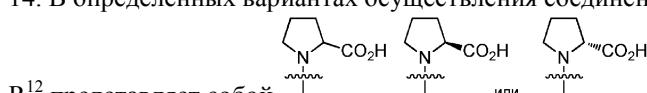
$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5\text{-алкил}$ .

13. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):



14. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib):



$R^{12}$  представляет собой

15. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из

5-(5-((1H-тетразол-5-ил) метокси)-2-метоксибензил)-N4-

пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

5-(5-((1H-тетразол-5-ил) метил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-

5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

(S)-2-((5-(5-((1H-тетразол-5-ил) метил)-2-метоксибензил)-2-

амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

(S)-2-((5-(5-((1H-тетразол-5-ил) метил)-2-метоксибензил)-2-

амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил) амино) пентан-1-ола;

5-(5-(2-(1H-тетразол-5-ил) этил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-

5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

N4-гексил-5-(2-метокси-5-(1H-тетразол-5-ил) бензил)-5Н-

пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

(S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(1H-тетразол-5-ил) бензил)-

5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

2- (5- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксибензил) -2Н-тетразол-2-ил) уксусной кислоты;

5- (2-метокси-4- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

5- (2-метокси-5- (1Н-тетразол-5-ил) бензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

5- (5- (2- (1Н-тетразол-5-ил) пропан-2-ил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

(S)-2- ( (5- (2- (1Н-тетразол-5-ил) пропан-2-ил) -2-метоксибензил) -2-амино-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-4-ил) амино) гексан-1-ола;

5- (5- (дифтор (1Н-тетразол-5-ил) метил) -2-метоксибензил) -N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамина;

2- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) -2, 2-дифторуксусной кислоты;

(3R, 5R)-7- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) -3, 5-дигидроксигептановой кислоты;

2- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) уксусной кислоты;

(S)-2- (3- ( (2-амино-4- ((1-гидроксигексан-2-ил) амино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) уксусной кислоты;

3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксибензойной кислоты;

(3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) фосфоновой кислоты;

метилводород (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) фосфоната;

(E)-3- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) акриловой кислоты;

3- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) пропионовой кислоты;

(S)-3- (3- ( (2-амино-4- ((1-гидроксигексан-2-ил) амино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенил) пропионовой кислоты;

(S)-1- (4- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксибензил) пирролидин-2-карбоновой кислоты;

(R)-1- (3- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксибензил) пирролидин-2-карбоновой кислоты, и

2- (4- ( (2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксифенокси) уксусной кислоты.

16. В определенных вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из:

2-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты;

3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойной кислоты;

5-((5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

5-((5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина;

(S)-1-((4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, и

(R)-1-((3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

17. Другой вариант осуществления представляет собой способы использования соединений формул (I), (Ia) и (Ib) и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения формул (I), (Ia) и (Ib).

18. Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтические композиции, которые включают терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (Ia) или (Ib) и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления таких фармацевтических композиций, фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения, введения внутрь стекловидного тела, внутримышечного введения, перорального введения, ректального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, офтальмологического введения или введения в ухо. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции имеют форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингалируемого средства, раствора назального спрея, суппозитория, раствора, эмульсии, мази, глазных капель или ушных капель. В других вариантах осуществления такие фармацевтические композиции, кроме того, включают одно или несколько дополнительных лекарственных средств.

19. Другой вариант осуществления представляют собой лекарственные средства для лечения пациента с заболеванием или нарушением, ассоциированным с активностью рецептора TLR7, и такие лекарственные средства включают терапевтически эффективное количество соединения формул (I), (Ia) или (Ib).

20. Другой вариант осуществления применение соединения формул (I), (Ia) или (Ib) для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7.

21. В определенных вариантах осуществления применения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболевание представляет собой инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль.

22. В определенных вариантах осуществления такого применения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

23. В определенных вариантах осуществления такого применения соединения формул (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболевание представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печечно-клеточную карциному.

24. Другой вариант осуществления представляет собой способы активации рецептора TLR7, где способ включает введение в систему или индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, тем самым осуществляя активацию рецептора TLR.

25. В определенных вариантах осуществления таких способов активации рецептора TLR7 способы включают введение соединения в клетку, или тканевую систему, или человеку или животному.

26. Другой вариант осуществления представляет собой способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с активностью TLR7, где способ включает введение в систему или индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формул (I), (Ia) или (Ib), или их фармацевтически приемлемых солей, тем самым осуществляя лечение заболевания или нарушение.

27. В определенных вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7, способы включают введение соединения в клетку или тканевую

систему или человеку, или животному.

28. В определенных вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7, заболевание или состояние представляет собой инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль.

29. В определенных вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7, заболевание или состояние представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

30. В определенных вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7, заболевание или состояние представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

31. Другой вариант осуществления представляет собой способы лечения клеточно-пролиферативного заболевания, включающие введение в систему или индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формул (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемых солей; где клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой рак мочевого пузыря, лимфому, остеосаркому, меланому или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, толстой и прямой кишки, щитовидной железы, яичника, поджелудочной железы, нейрональную опухоль, опухоль легкого, матки или желудочно-кишечную опухоль.

32. В определенных вариантах осуществления таких способов лечения клеточно-пролиферативного заболевания клеточно-пролиферативное заболевание представляет собой рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

33. Другой вариант осуществления представляет собой применение соединения для лечения заболевания, ассоциированного с активностью рецептора TLR7, где заболевание выбрано из инфекционного заболевания, вирусного инфекционного заболевания, воспалительного заболевания, респираторного заболевания, дерматологического заболевания, аутоиммунного заболевания, клеточно-пролиферативного заболевания или злокачественной опухоли, и где соединение представляет собой соединение формул (I), (Ia) или (Ib).

34. В определенных вариантах осуществления такого применения заболевания или состояния представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

35. В определенных вариантах осуществления такого применения заболевание представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

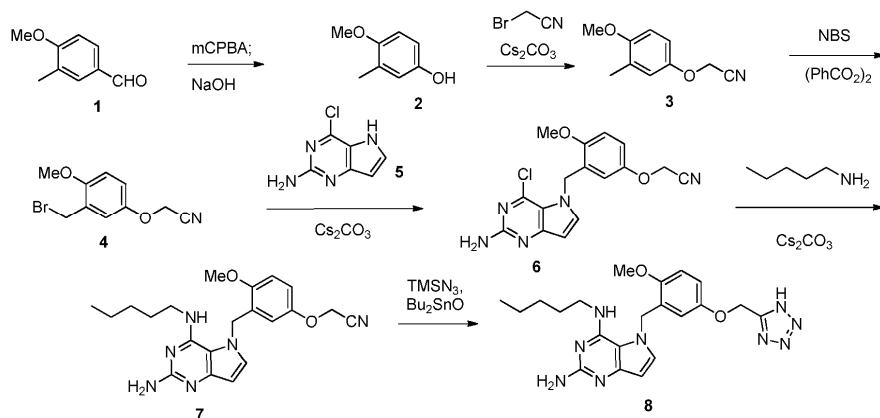
### Примеры

Следующие примеры иллюстрируют получение определенных иллюстративных соединений формулы (I). В табл. 1 приведены величины EC<sub>50</sub> (нМ) для TLR7 человека, полученные с использованием этих иллюстративных соединений.

### Синтез иллюстративных соединений

#### Пример 1.

5-(5-((1Н-Тетразол-5-ил)метокси)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамин



**Стадия 1. Получение 4-метокси-3-метилфенола (2).**

В круглодонную колбу, содержащую 4-метокси-3-метилбензальдегид (1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 М) добавляли m-CPBA (1,2 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили избытком насыщенного тиосульфата натрия (водн.) и обрабатывали избытком 2н. NaOH (водн.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч pH доводили до 7 посредством  $\text{NaHCO}_3$  и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Указанное в заголовке соединение (2) использовали неочищенным на следующей стадии.

**Стадия 2. Получение 2-(4-метокси-3-метилфенокси)ацетонитрила (3).**

В круглодонную колбу, содержащую 4-метокси-3-метилфенол (2, 1 экв.) из предшествующей стадии, добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,5 экв.) и ДМФА (0,25 М) бромацетонитрил (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением нитрильного продукта 3.

**Стадия 3. Получение 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенокси)ацетонитрила (4).**

В круглодонную колбу, содержащую 2-(4-метокси-3-метилфенокси)ацетонитрил (3, 1 экв.) из предшествующей стадии,  $(\text{PhCO}_2)_2$  (0,01 экв.) и  $\text{CCl}_4$  (0,25 М) добавляли NBS (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле с получением бромида 4.

**Стадия 4. Получение 2-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрила (6).**

В круглодонную колбу, содержащую коммерчески доступный 4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2-амин 5 (1 экв.), ДМФА (0,25М), и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,2 экв.) добавляли 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенокси)ацетонитрил (4, 1 экв.) из предшествующей стадии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре for 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Указанное в заголовке соединение (6) использовали неочищенным на следующей стадии.

**Стадия 5. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрила (7).**

В круглодонную колбу, содержащую 2-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрил (6, 1 экв.) из предшествующей стадии,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 экв.) и ДМФА (0,25 М), добавляли пентиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта 7.

**Стадия 6. Получение 5-((1Н-тетразол-5-ил)метокси)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамина (8).**

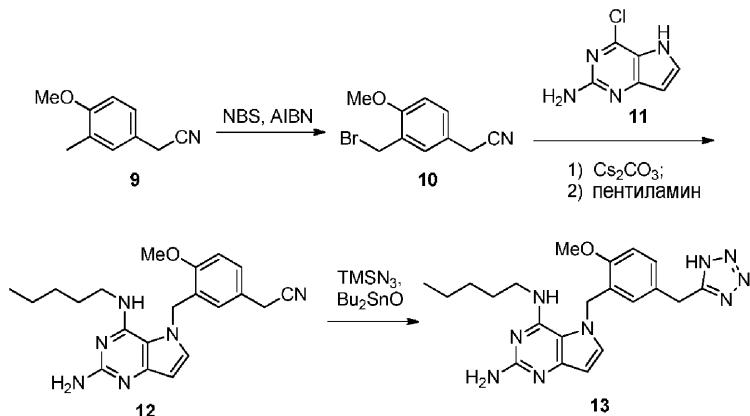
В круглодонную колбу, содержащую 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрил (7, 1 экв.) из предшествующей стадии,  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (2 экв.) и NMP (0,25 М) добавляли  $\text{TMSN}_3$  (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением тетразольного продукта 8.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (d-DMSO): δ 7,39 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,42 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 2H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H), 0,82 (т, 3H).

LRMS [M+H]=438,2.

## Пример 2.

5-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



## Стадия 1. Получение 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10)

В круглодонную колбу, содержащую 2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетонитрил 9 (1 экв.), AIBN (0,07 экв.) и CCl<sub>4</sub> (0,25 М), добавляли NBS (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле с получением продукта 10.

Стадия 2. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (12).

К раствору коммерчески доступного 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина 11 (1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрил (10) из предшествующей стадии (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем обрабатывали пентиламином (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 12.

Стадия 3. Получение 5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (13).

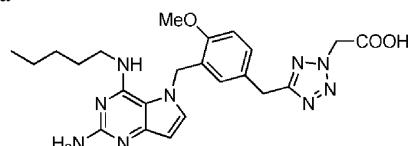
В круглодонную колбу, содержащую 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрил (12) из предшествующей стадии (1 экв.), Bu<sub>2</sub>SnO (2 экв.) и NMP (0,25 М) добавляли TMSN<sub>3</sub> (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 125°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением тетразольного продукта 13.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,70 (широкий с, 1H), 6,62 (широкий с, 2H), 6,04 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,42 (c, 2H), 3,91 (c, 2H), 3,78 (c, 3H), 3,42-3,36 (м, 2H), 1,45-1,41 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=422,3.

## Пример 3.

2-(5-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)-2H-тетразол-2-ил)уксусная кислота



Получение 2-(5-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)-2H-тетразол-2-ил)уксусной кислоты.

К раствору 5-((2H-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (13) (пример 2) в DMSO (0,15 М) добавляли этил-2-бромацетат (0,95 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 экв.). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, а затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением белого твердого вещества.

К раствору упомянутого выше белого твердого вещества в EtOH/TГФ (1:1, об./об. 0,02 М) добавляли 2,0н. NaOH (2,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

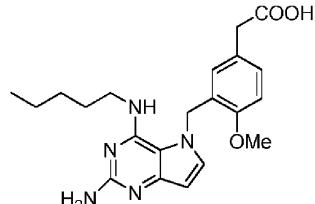
Соль TFA = <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,38-7,37 (м, 3H), 7,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,22 (dd,

J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,19 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,44-3,39 (м, 2H), 1,46-1,38 (м, 2H), 1,26-1,16 (м, 2H), 1,09-1,02 (м, 2H), 0,80 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=480,2.

Пример 4.

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-уксусная кислота



Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты.

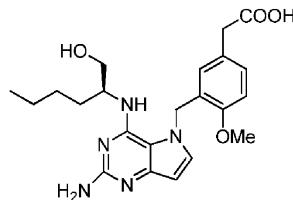
2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-ацетонитрил (12) (пример 2, стадия 2) суспензировали в EtOH: 4н. NaOH (об./об.=1:2, 0,1 M). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После нейтрализации 1н. HCl указанное в заголовке соединение собирали фильтрацией в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,38 (д, 1H), 7,25 (ущир с, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,82 (т, 3H);

LRMS [M+H]=398,2.

Пример 5.

(S)-2-(3-((2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусная кислота



Получение (S)-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты.

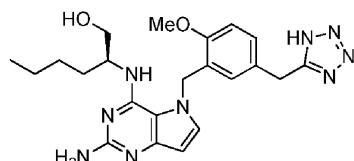
(S)-2-(3-((2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусную кислоту получали с использованием того же протокола, что и в примере 4. Использовали (S)-2-аминогексан-1-ол вместо пентиламина.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (d-DMSO): δ 12,23 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36 (ущир., 2H), 7,21 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,61 (д, 1H), 5,45 (д, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 1,52-1,43 (м, 1H), 1,24-1,08 (м, 3H), 1,00-0,85 (м, 2H), 0,76 (т, 3H).

LRMS [M+H]=428,2.

Пример 6.

(S)-2-((5-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил)амино)гексан-1-ол



Получение (S)-2-((5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил)амино)гексан-1-ола.

(S)-2-((5-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-4-ил)амино)гексан-1-ол получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 2. Вместо N-пентиламина использовали (S)-2-аминогексан-1-ол.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,36 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,34 (ущир с, 2H), 6,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,46 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,34 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 3,88 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,83 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,42-3,31 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,27-1,12 (м, 3H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,78 (т, J=7,6 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=452,3.

## Пример 7

(S)-2-((5-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)пентан-1-ол



Получение (S)-2-((5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)пентан-1-ола.

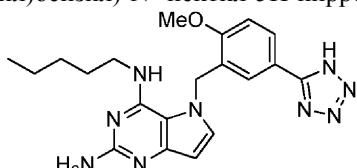
(S)-2-((5-((1Н-Тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)пентан-1-ол получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 2. Вместо пентиламина использовали (S)-2-аминопентан-1-ол.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,45 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,34 (ушир с, 2H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,55 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,41 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,41-3,34 (м, 2H), 1,44-1,36 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 1H), 1,01-0,89 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=438,2.

## Пример 8.

5-(2-Метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



Получение 5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина.

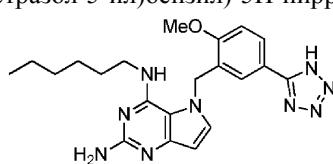
5-(2-Метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 2, стадии 2-3. Вместо 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10) на стадии 2 использовали 3-(хлорметил)-4-метоксибензонитрил (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,87 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,61 (ушир с, 1H), 5,48 (ушир с, 2H), 5,42 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,30-3,26 (м, 2H), 1,42-1,34 (м, 2H), 1,24-1,15 (м, 2H), 1,11-1,04 (м, 2H), 0,79 (т, J=1,6 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=408,2.

## Пример 9.

N<sup>4</sup>-Гексил-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



Получение N<sup>4</sup>-гексил-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина.

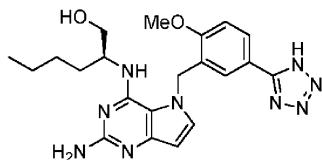
N<sup>4</sup>-гексил-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 2, стадии 2-3. На стадии 2 вместо 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10) использовали 3-(хлорметил)-4-метоксибензонитрил (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) и вместо N-пентиламина использовали N-гексиламин.

Соль TFA = <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,3 (ушир с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (ушир с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,3 (дд, 2H), 6,27 (д, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,51-3,40 (м, 2H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,10-0,94 (м, 6H), 0,74 (т, 3H);

LRMS [M+H]=422,3.

Пример 10.

(S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ол



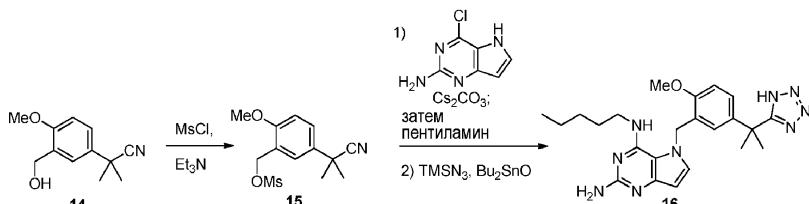
Получение (S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ола.

(S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ол получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 2, стадии 2-3. На стадии 2 вместо 2-(3-(бромуэтил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10) использовали 3-(хлорметил)-4-метоксибензонитрил (McKillip, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) и вместо N-пентиламина использовали (S)-2-аминогексан-1-ол.

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=438,2.

Пример 11.

5-(5-(2-(1Н-Тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



Стадия 1. Получение 5-(2-цианопропан-2-ил)-2-метоксибензилметансульфоната (15).

К раствору 2-(3-(гидроксиметил)-4-метоксифенил)-2-метилпропаннитрила (14, 1 экв.) (Shetty, R.; Moffett, K.K. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8021) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (3 экв.) и MsCl (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток использовали неочищенным в следующей реакции.

Стадия 2-3. Получение 5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (16).

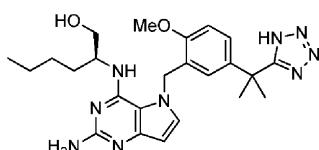
Указанное в заголовке соединение получали с использованием протоколов, сходных с протоколами примера 2, стадии 2-3. Вместо 2-(3-(бромуэтил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10) использовали 5-(2-цианопропан-2-ил)-2-метоксибензилметансульфонат (15) из предшествующей стадии.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,22 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,01 (ущир с, 1H), 6,96 (ущир с, 2H), 6,95 (d, J=8, 8 Гц, 1H), 6,53 (d, J=2, 4 Гц, 1H), 6,03 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 2H), 1,56 (с, 6H), 1,48-1,41 (м, 2H), 1,28-1,18 (м, 2H), 1,13-1,06 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=450,3.

Пример 12.

(S)-2-((5-(5-(2-(1Н-Тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ол



Получение (S)-2-((5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ола.

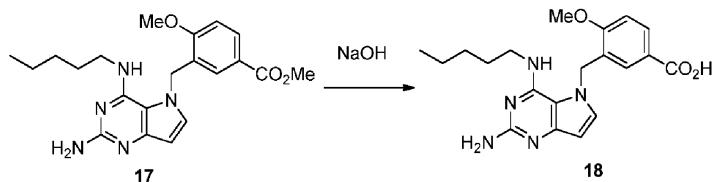
(S)-2-((5-(5-(2-(1Н-Тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ол получали согласно протоколам, сходным с протоколами примера 11. Вместо N-пентиламина использовали (S)-2-аминогексан-1-ол.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,37 (д, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,12 (ущир с, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 6,15 (д, 1H), 6,07 (д, 1H), 5,56 (д, 1H), 5,44 (д, 1H), 4,26-4,16 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,35 (д, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,39-1,24 (м, 1H), 1,24-1,08 (м, 3H), 1,00-0,84 (м, 2H), 0,75 (т, 3H);

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=480,3.

### Пример 13.

3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойная ки-  
слота



Стадия 1. Получение метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоата (17).

Метил-3-((2-амино-4-(пентиаминогруппы)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоат (17) получали согласно тому же протоколу, что и протокол примера 2, стадии 2-3. Вместо 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (10) использовали метил-3-(хлорметил)-4-метоксибензоат.

Стадия 2. Получение 3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойной кислоты (18)

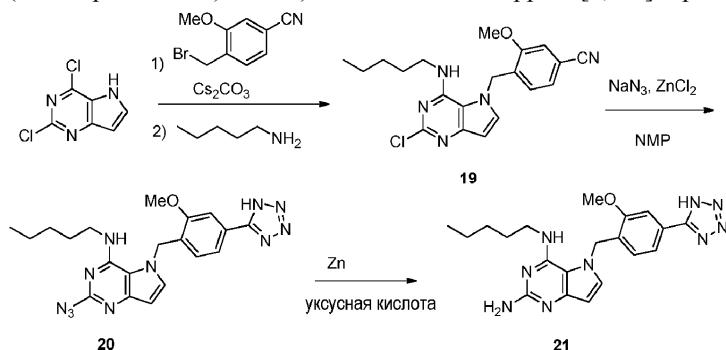
К раствору метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоата (17 из предшествующей стадии, 1 экв.) в EtOH (0,1 М) добавляли 2 н. NaOH (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи и всю реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта.

Соль TFA =  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,90 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,44 (q, 2H), 1,46-1,38 (м, 2H), 1,20-1,10 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,76 (т, 3H).

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=384,2.

Пример 14.

5-(2-Метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-2,4-диамин



Стадия 1. Получение 4-((2-хлор-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксибензонитрила (19).

К раствору коммерчески доступного 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли коммерчески доступный 4-(бромметил)-3-метоксибензонитрил (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем обрабатывали пентиламином (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 19.

Стадия 2. Получение 2-азидо-5-(2-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (20).

Взвесь 4-((2-хлор-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксибензонитрила (19) из предшествующей стадии (1 экв.), ZnCl<sub>2</sub> (10 экв.) и NaN<sub>3</sub> (15 экв.) в NMP (0,3 M) нагревали до 150°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, после чего продукт 20 выпадал в осадок. Продукт 20 выделяли вакуумной фильтрацией и использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 3. Получение 5-(2-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиридин-2,4-диамина (21).

Взвесь неочищенного 2-азидо-5-(2-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N-пентил-5Н-пирапроло[3,2-d]пиридин-4-амина (20, из предшествующей стадии, 1 экв.) и Zn пудры (30 экв.) в AcOH (0,3 М) нагревали до 80°C в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 21.

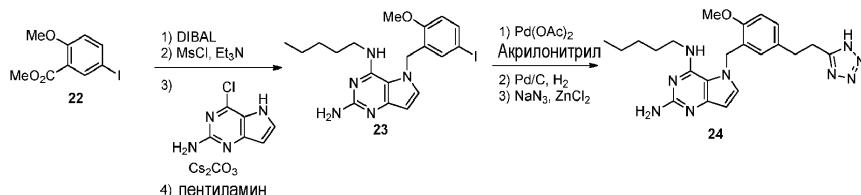
Соль TFA =  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): δ 12,4 (ущир с, 1Н), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,55 (дд, J=1,2,

7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,45 (ущир с, 2H), 7,35 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,43 (q, J=6,4 Гц, 2H), 1,45-1,37 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,02-0,95 (м, 2H), 0,67 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=408,2.

Пример 15.

5-(5-(2-(1Н-Тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



Стадии 1-3. Получение 5-(5-йод-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (23).

К раствору метил-5-йод-2-метоксибензоата 22 (1 экв.) в ТГФ (0,3 М) при 0°C добавляли DIBAL (2,1 экв.). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (водн.) до тех пор, пока не образовывалось мелкодисперсное белое твердое вещество. Добавляли избыток твердого Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали простым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 М), охлаждали до 0°C и обрабатывали Et<sub>3</sub>N (2 экв.) и MsCl (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток использовали неочищенным в следующей реакции. К раствору коммерчески доступного 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли остаток, указанный выше (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем обрабатывали пентиламином (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 23.

Стадии 4-6. Получение 5-(5-(2-(2Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (24).

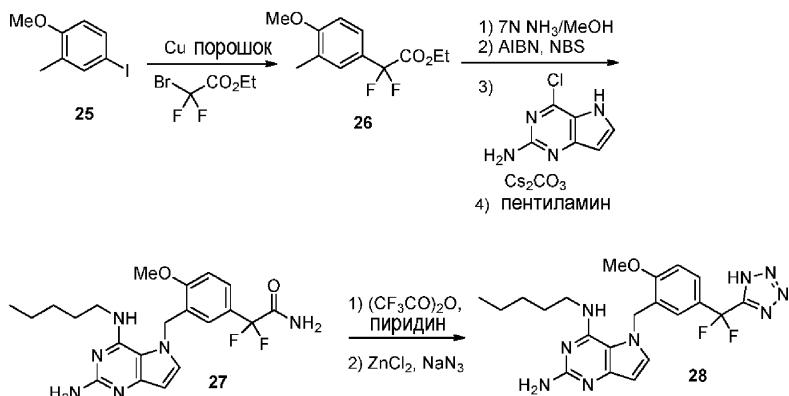
К раствору 5-(5-йод-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (23) из предшествующей стадии в ДМФА (1,0 М) добавляли ацетат палладия (0,3 экв.), триэтиламин (1,3 экв.) и акрилонитрил (1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 40 мин с использованием микроволнового излучения. Ее охлаждали до комнатной температуры и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта для следующей реакции. К раствору продукта, описанного выше, в MeOH (0,1 М) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 0,3 экв.) и сусpenзию перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали для колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта. К раствору продукта, указанного выше, в NMP (0,1 М) добавляли хлорид цинка (7,0 экв.) и азид натрия (7,0 экв.). Сусpenзию нагревали до 150°C в течение 20 ч и охлаждали для очистки посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-(5-(2-(2Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (24).

Соль TFA = <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,16, (с, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,31 (д, J=2,8, 1H), 7,28 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,48-3,43 (м, 2H), 3,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,26-1,19 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,2 Гц, 3H);

LRMS [M+H]=436,3.

Пример 16.

5-(5-(Дифтор(1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин



Стадия 1. Получение этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетата (26).

К раствору 4-йод-1-метокси-2-метилбензола (1 экв.) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (2 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли Си порошок (3 экв.). Реакционную взвесь нагревали до 80°C в течение 1,5 суток, гасили насыщенным NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 26.

Стадии 2-4. 2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетамид (27).

Этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетат (26) из предшествующей стадии нагревали с 7н. аммиаком в метаноле (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество растворяли в CCl<sub>4</sub> (0,3 М) и обрабатывали AIBN (0,08 экв.) и NBS (1,2 экв.). Реакционную взвесь перемешивали при 70°C в течение 15 ч. Твердые вещества удаляли вакуумной фильтрацией. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток использовали неочищенным в следующей реакции. К раствору коммерчески доступного 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли остаток, указанный выше (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем обрабатывали пентиламином (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 27.

Стадии 5-6. Получение 5-(5-(дифтор(1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (28).

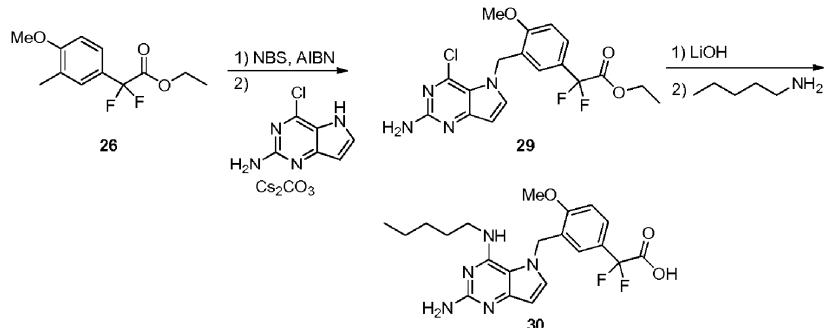
К 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетамиду (27) из предшествующей стадии в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 М) при 0°C добавляли пиридин (10 экв.), а затем трифтормуксусный ангидрид (1,3 экв.). Через 3 ч добавляли дополнительный трифтормуксусный ангидрид (1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч, гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в NMP (0,3 М) и обрабатывали NaN<sub>3</sub> (7 экв.) и ZnCl<sub>2</sub> (7 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-(5-(дифтор(1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (28).

Соль TFA = <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,22 (с, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,59 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,24-1,11 (м, 2H), 1,08-0,93 (м, 2H), 0,77 (т, 3H);

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=458,2.

Пример 17.

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота



Стадии 1-2. Получение этил-2-(3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата (29).

Этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетат (26) (из примера 16, стадия 1) растворяли в  $\text{CCl}_4$  (0,3 М). Добавляли NBS (1,0 экв.) и AIBN (0,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением бесцветного масла. К раствору коммерчески доступного 4-хлор-5H-пирроло[3,2-d] пиrimидин-2-амина (1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 экв.) в ДМФА добавляли масло, указанное выше (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Ее гасили водой и экстрагировали 10% MeOH/DCM (об./об.). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения (29) в виде белого твердого вещества.

Стадии 3-4. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (30).

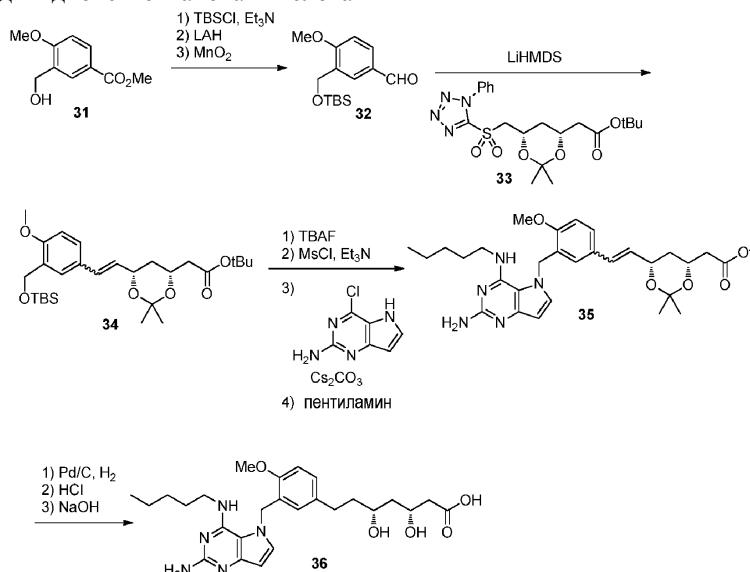
К раствору этил-2-(3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата (29) в воде/MeOH (1:1 об./об., 0,3 М) из предшествующей стадии добавляли LiOH (1,4 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Ее гасили 1н. HCl (1,0 экв.). Раствор концентрировали и остаток использовали неочищенным для следующей реакции. К раствору остатка, указанного выше, в NMP (0,1 М) добавляли пентиламин (3,0 экв.). Раствор нагревали при 100°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры для очистки посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (30) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,47-7,44 (м, 3H), 7,41 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 2H), 1,15-1,10 (м, 2H), 0,82 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H);

LRMS [M+H]<sup>+</sup>=434,1.

## Пример 18.

(3R,5R)-7-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-3,5-дигидроксигептановая кислота



Стадии 1-3. Получение 3-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-4-метоксибензальдегида (32).

К раствору в ДМФА (0,3 М) коммерчески доступного метил-3-(гидроксиметил)-4-метоксибензоата (31) (1 экв.) добавляли Et<sub>3</sub>N (3 экв.) и TBSCl (1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (0,3 М) и добавляли к взвеси LAH (1 экв.) в ТГФ (0,3 М) при 0°C. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч, ее охлаждали до 0°C и гасили насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (водн.) до образования мелкодисперсного белого твердого вещества. Добавляли избыток твердого Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали простым эфиrom. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Прозрачное масло растворяли в 1,4-диоксане (0,6 М) и обрабатывали MnO<sub>2</sub> (2,1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и участок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением альдегидного продукта 32.

Стадия 4. Получение трет-бутил-2-((4R,6S)-6-((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-4-метоксицистирил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил)ацетата (34).

К раствору альдегида 32 из предшествующей стадии (1 экв.) и коммерчески доступного сульфона 33 (1,3 экв.) в ТГФ (0,3 М) при -78°C добавляли LiHMDS (2,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением алкенового продукта 34.

Стадия 5-7. Получение трет-бутил-2-((4R,6S)-6-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксицистирил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил)ацетата (35).

К раствору алкена 34 из предшествующей стадии (1 экв.) в ТГФ (0,3 М) добавляли 1 М TBAF/TGF (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 М), охлаждали до 0°C и обрабатывали Et<sub>3</sub>N (2 экв.) и MsCl (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток использовали неочищенным в следующей реакции. К раствору коммерчески доступного 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидина (1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.) в ДМФА (0,3 М) добавляли остаток, указанный выше (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем обрабатывали пентиламином (3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта 35.

Стадии 8-10. Получение (3R, 5R)-7-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-3,5-дигидроксигептановой кислоты (36).

Взвесь трет-бутил-2-((4R,6S)-6-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксицистирил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил)ацетата (35) из предшествующей стадии (1 экв.) и 10% Pd на угле (1 экв.) в этилацетате (0,3 М) барботировали с использованием баллона с водородом в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч, разбав-

ляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в MeCN (0,03 М) и обрабатывали 0,1 М HCl (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и обрабатывали 1 М NaOH (11 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч, pH доводили до 7-8 и все реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 36.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,41 (д, 1H), 7,17 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,54-5,45 (м, 2H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,54-2,45 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 6H), 1,33-1,21 (м, 2H), 1,15-1,05 (м, 2H), 0,87 (т, 3H);

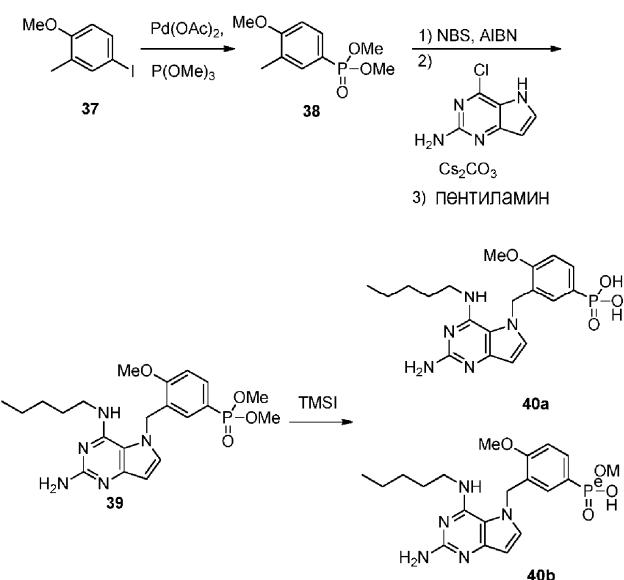
LRMS [M+H]=500,3.

Пример 19.

(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-фосфоновая кислота.

Пример 20.

Метилводород (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonat



Стадия 1. Получение диметил (4-метокси-3-метилфенил)fosfonata (38).

4-Иод-1-метокси-2-метилбензола 37 (1 экв., коммерчески доступный), trimetilfosfit (1,1 экв.) и ацетат палладия (0,1 экв.) добавляли к ацетонитрилу (0,4 М) в пробирке для обработки микроволновым излучением и облучали при 160°C в течение 1 ч при перемешивании. Очистка с использованием ISCO (колонка с диоксидом кремния) дала указанный в заголовке продукт 38 в виде бесцветного масла.

Стадии 2-3. Получение диметил (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonata (39).

Диметил (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonat (39) получали согласно тому же протоколу, что и протокол примера 2, стадии 1-2, с использованием диметил (4-метокси-3-метилфенил)fosfonata (38) вместо 2-(4-метокси-3-метилфенил)acetонитрила (9) на стадии 1.

Получение (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonovoy kisloty (40a) i metilvodorod (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonata (40b).

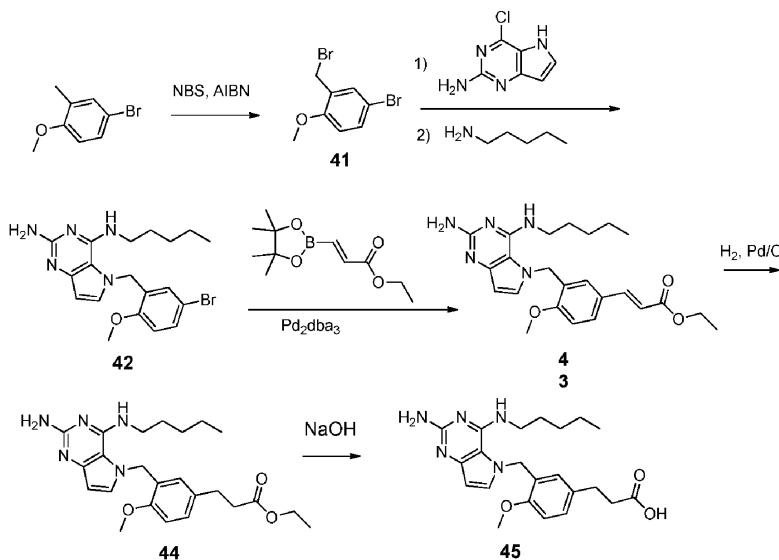
Диметил (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonat (39) из предшествующей стадии обрабатывали TMSI с получением (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonovoy kisloty (40a) LRMS [M+H]=420,2, i metilvodorod (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3, 2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)fosfonata (40b).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,38 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,43 (q, 2H), 3,35 (д, 3H), 1,48-1,38 (м, 2H), 1,24-1,16 (м, 2H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,80 (т, 3H).

LRMS [M+H]=434,2.

## Пример 21.

3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-пропионовая кислота



Стадия 1. Получение 4-бром-2-(бромметил)-1-метоксибензола (41).

4-Бром-1-метокси-2-метилбензол (коммерчески доступный, 1,0 экв.) растворяли в хлороформе (0,1 М) и обрабатывали N-бромусукцинимидом (1,1 экв.) и азо-бис-изобутиронитрилом (AIBN, катализическое количество). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения комнатной температуры реакционную смесь очищали посредством ISCO (колонка с силикагелем, EtOAc/гексан) с получением 4-бром-2-(бромметил)-1-метоксибензола в виде белого твердого вещества (41).

Стадия 2. Получение 5-(5-бром-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (42).

4-Хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2-амин (коммерчески доступный, 1 экв.) растворяли в NMP (0,1 М) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли карбонат калия (1 экв.), а затем добавляли 4-бром-2-(бромметил)-1-метоксибензол 41 (из предшествующей стадии, 1 экв.) с получением суспензии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и LCMS демонстрировала полное конвертирование. Добавляли N-пентиламин (2 экв.), а затем карбонат калия (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией ISCO (0-100% EtOAc в гексане) с получением продукта 5-(5-бром-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина 42 в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Получение (E)-этил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилата (43).

5-(5-Бром-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамин 42 (из предшествующей стадии, 1 экв.), (E)-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (1,5 экв.), трис-(дibenзилиденакетон)дипалладий(0) (0,1 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (Sphos, 0,2 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 экв.) растворяли в смеси 4:1 н-бутанол:вода (0,1 М). После дегазирования посредством N<sub>2</sub> емкость закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь гасили равным объемом насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (43) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение этил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата (44).

(E)-Этил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат (43) (из предшествующей стадии, 1 экв.) и 10% палладий на угле (0,1 экв.) сусpenдировали в этаноле (0,1 М). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение ночи при перемешивании. Растворители удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством ISCO (DCM-EtOAc, силикагель) с получением продукта (44) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовой кислоты (45).

Этил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат (44) (из предшествующей стадии, 1 экв.) растворяли в EtOH и добавляли 2н. NaOH (2 экв.).

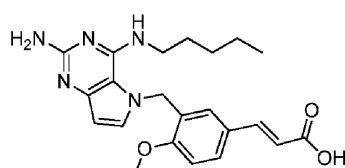
Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Всю реакционную смесь очищали обращено-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 45.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (MeOD) δ 7,37 (д, 1H), 7,22 (1H), 7,01 (д, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,53 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,46 (т, 2H), 1,52-1,45 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 2H), 1,18-1,10 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,3, 3H);

LRMS [M+H]=412,2.

Пример 22.

(E)-3-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-акриловая кислота



Получение (E)-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловой кислоты.

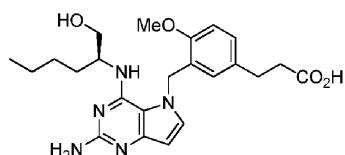
(E)-3-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловую кислоту получали с использованием протоколов, сходных с протоколами примера 21, стадия 5. Вместо этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата (44) использовали (E)-этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат (43, из примера 20, стадия 3).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (MeOD): δ 7,61 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,26 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,55 (т, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,30-1,21 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,3, 3H);

LRMS [M+H]=410,2.

Пример 23.

(S)-3-(3-((2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовая кислота



Получение (S)-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовой кислоты.

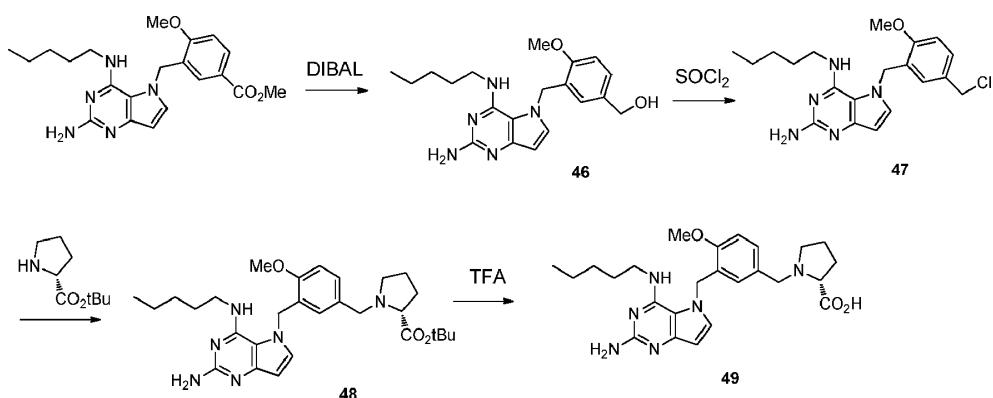
(S)-3-(3-((2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовую кислоту получали с использованием протоколов, сходных с протоколами примера 21. На стадии 2 вместо N-пентиламина использовали (S)-2-аминогексан-1-ол.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (d-DMSO): δ 7,31 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,01 (д, 1H), 5,70 (ущир., 2H), 5,47 (д, 1H), 5,29 (д, 1H), 5,15 (д, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,36-3,25 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,32 (т, 2H), 1,49-1,40 (м, 1H), 1,17-1,08 (м, 3H), 0,95-0,88 (м, 2H), 0,75 (т, 3H);

LRMS [M+H]=442,2.

Пример 24.

(R)-1-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)-пирролидин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Получение (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)метанола (46).

К раствору метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоата (из примера 13, стадия 1) в ТГФ (0,1 М) при 0°C добавляли DIBAL (4 экв.). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч, охлаждали до 0°C и гасили насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (водн.) до тех пор, пока не образовывалось мелкодисперсное белое твердое вещество. Добавляли избыток твердого Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством ISCO (колонка с силикагелем, MeOH/DCM) с получением белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 5-(5-(хлорметил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (47).

К раствору (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)метанола (46) (из предшествующей стадии, 1 экв.) в хлороформе (0,1 М) при 0°C, добавляли SOCl<sub>2</sub> (6 экв.). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем охлаждали до 0°C, гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. Получение (R)-трет-бутил-1-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоксилата (48)

К раствору 5-(5-(хлорметил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина (47, из предшествующей стадии, 1 экв.) в DCM (0,1 М) при комнатной температуре добавляли (R)-трет-бутилпирролидин-2-карбоксилат (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: Получение (R)-1-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (49)

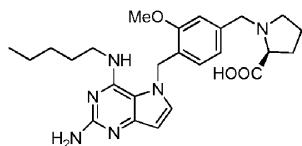
К раствору (R)-трет-бутил-1-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоксилата (48, из предшествующей стадии, 1 экв.) в DCM (0,5 М) при комнатной температуре добавляли TFA (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После концентрирования реакционной смеси в вакууме, неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 49 в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d-DMSO): δ 12,58 (с, 1H), 7,48 (ущир., 2H), 7,47 (д, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,19-4,13 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,50-1,42 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,81 (т, 3H);

LRMS [M+H]=467,3.

Пример 25.

(S)-1-(4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновая кислота



Получение (S)-1-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

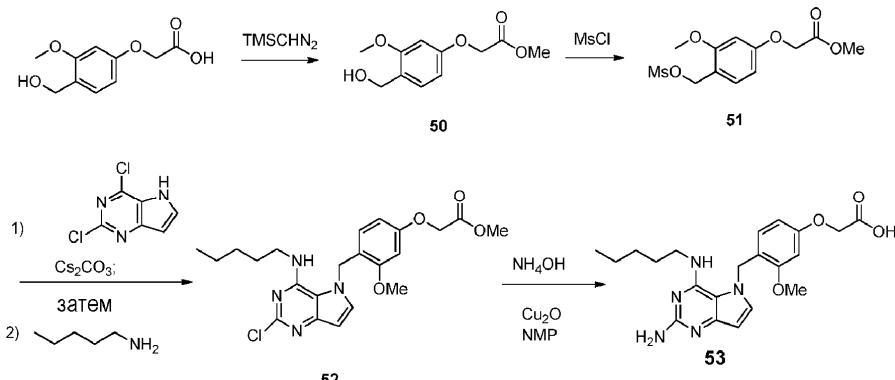
(S)-1-(4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновую кислоту получали с использованием протоколов, сходных с протоколами примеров 13 и 24. Метил-4-(хлорметил)-3-метоксибензоат использовали вместо метил-3-(хлорметил)-4-метоксибензоата примера 13, стадии 1. (S)-трет-Бутилпирролидин-2-карбоксилат использовали вместо (R)-трет-бутилпирролидин-2-карбоксилата примера 24, стадии 3.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d-DMSO): δ 12,76 (с, 1H), 7,54 (ущир., 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,14-4,37 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,12-1,05 (м, 2H), 0,81 (т, 3H);

LRMS [M+H]=467,3.

## Пример 26.

2-(4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксиfenокси)-уксусная кислота



Стадия 1. Получение метил-2-(4-(гидроксиметил)-3-метоксиfenокси)ацетата (50).

2-(4-(Гидроксиметил)-3-метоксиfenокси)уксусную кислоту (комерчески доступна, 1 экв.) перемешивали в метаноле (0,5 М) при 0°C. Капельно добавляли триметилсилилдиазометан (1,2 экв.). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждали до 0°C, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. Получение метил-2-(3-метокси-4-(((метилсульфонил)окси)метил)фенокси)ацетата (51).

Метил-2-(4-(гидроксиметил)-3-метоксиfenокси)ацетат (50, 1 экв.) из предшествующей стадии перемешивали в дихлорметане (1 М) при 0°C. Капельно добавляли триэтиламин (2,4 экв.) и метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при 0°C, а затем ее гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3. Получение метил-2-(4-((2-хлор-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксиfenокси)ацетата (52).

Метил-2-(4-((2-хлор-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксиfenокси)ацетат (52) получали согласно тому же протоколу, что и протокол примера 14, стадия 1, с использованием метил-2-(3-метокси-4-(((метилсульфонил)окси)метил)фенокси)ацетата (51, из предшествующей стадии) вместо 4-(бромметил)-3-метоксибензонитрила.

Стадия 4. Получение 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксиfenокси)уксусной кислоты (53).

К раствору метил-2-(4-((2-хлор-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиrimидин-5-ил)метил)-3-метоксиfenокси)ацетата (52, 1 экв., из предшествующей стадии) в NMP (1 М) в пробирке для обработки микроволновым излучением добавляли NH<sub>4</sub>OH (равный объем NMP), а затем оксид меди(I) (0,1 экв.). Пробирку закрывали и суспензию нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,22 (с, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,86 (т, 3H);

LRMS [M+H]=414,2.

### Анализы

Соединения формулы (I) анализировали для определения их способности в качестве агонистов Toll-подобного рецептора 7.

Анализ мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Биологическую активность соединений формулы (I) исследовали в анализе периферической крови человека (PBMC человека) с использованием панели независимых здоровых доноров-людей в соответствии с одобренными рекомендациями контролирующим комитетом учреждения. PBMC человека выделяли из свежей периферической крови с использованием градиента плотности Ficoll (GE healthcare 17-1440-03). 30-35 мл периферической крови человека насылали на 15 мл Ficoll в 50-мл конических пробирках, а затем проводили центрифугирование при 1800 об/мин (Eppendorf Centrifuge 5810R с биозащитными крышками на корзинках для пробирок) при комнатной температуре в течение 30 мин без ускорения и торможения. Затем лейкоцитарные пленки собирали и переносили в новые 50-мл конические пробирки и промывали два раза полной средой, состоявшей из RPMI 1640 (11875085 от Invitrogen Corporation, Carlsbad, California), дополненной 10% инактивированной нагреванием эмбриональной телячьей сывороткой (Gibco # 10099-141), 1% Pen-Strep (Gibco # 15140-122), 1 мМ неосновными аминокис-

лотами (Gibco # 11140-050), 1 мМ пируватом натрия (Gibco # 11360-070), 2 мМ L-глутамином (Gibco # 25030-081) и 1 мМ HEPES (Gibco # 15630-080). Затем жизнеспособные клетки подсчитывали с использованием окрашивания трипановым синим, высевали в 96-луночные плоскодонные планшеты (Becton Dickinson # 353070) в количестве  $2 \times 10^5$  клеток/лунку в общем объеме полной среды 200 мкл. Затем добавляли соединения в формате ответа на дозу из 10 точек, начиная с 100 мкМ, с 3-кратным разведением. В лунки отрицательного контроля добавляли равную концентрацию DMSO. Культуральные супернатанты собирали после инкубации в течение 18-24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, хранили при -20°C до дальнейшего применения.

Уровни IL-6 в культуральных супернатантах измеряли с использованием набора Luminex (Biorad). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения Prism от GraphPad (San Diego, CA). Кривые доза-эффект строили для каждого соединения и величины EC<sub>50</sub> определяли в качестве концентрации, которая дает 50% от максимального сигнала.

#### Анализ с репортерным геном.

Клетки почки эмбриона человека 293 (HEK 293) стабильно трансфицировали TLR7 человека и вектором с контролируемым NF-κB люциферазным репортером (pNifty-Luciferase). В качестве контрольного анализа использовали нормальные HEK 293, трансфицированные pNifty-Luc. Клетки культивировали в DMEM, дополненной 2 мМ L-глутамином, 10% инактивированной нагреванием FBS, 1% пенициллином и стрептомицином, 2 мкг/мл пуромицина (InvivoGen # ant-pr-5) и 5 мкг/мл бластицидина (Invitrogen # 46-1120). Буфер и субстрат для анализа Bright-Glo™ Luciferase приобретали от Promega, # E263B и # E264B (субстрат и буфер для анализа соответственно). 384-луночные планшеты с прозрачным дном приобретали от Greiner bio-one (#789163-G), и они представляли собой планшеты со специализированным штрихкодом.

Клетки высевали в количестве 25000 клеток/лунка в 384-луночные планшеты в конечном объеме 50 мкл среды. Клеткам позволяли прикрепиться к планшетам в после культивирования в течение ночи (18 ч) при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Затем серийно разведенные экспериментальные и положительные контрольные соединения распределяли в каждую лунку и инкубировали в течение 7 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Клетки, стимулированные DMSO отдельно, также служили в качестве отрицательных контролей. После инкубации в каждую лунку добавляли 30 мкл буфера предварительной смеси для анализа и буфера для субстрата в соответствии с инструкциями изготовителя. Считывание люминесцентного сигнала проводили на устройстве CLIPR с временем интеграции 20 с на планшет.

Кривые доза - эффект получали для каждого соединения, и величины EC<sub>50</sub> определяли как концентрация, которая дает 50% от максимального сигнала.

#### Определенные результаты анализа.

Различные соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют фармакологические свойства, например, как показано в тестах *in vitro*, описанных в настоящем описании. Величина EC<sub>50</sub> в этих экспериментах приведена в качестве концентраций исследуемого соединения, которая индуцирует половинный ответ между базовым и максимальным ответами. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 нМ до 2 мкМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 нМ до 1 мкМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 500 нМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 250 нМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 100 нМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 50 нМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 25 нМ. В других примерах соединения формулы (I) имеют величины EC<sub>50</sub> в диапазоне от 1 до 10 нМ. Такие величины EC<sub>50</sub> получают относительно активности резиквимода, принимаемой за 100%.

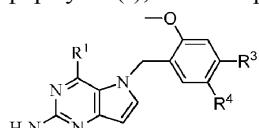
Только в качестве примера, EC<sub>50</sub> для стимуляции TLR-7 определенными соединениями формулы (I) приведены в таблице.

| Номер примера | EC <sub>50</sub> (мКМ) в отношении TLR7 человека, HEK293 | Номер примера | EC <sub>50</sub> (мКМ) в отношении TLR7 человека, HEK293 |
|---------------|--|---------------|--|
| 1             | 0,1  | 14            | 1,4  |
| 2             | 0,05   | 15            | 0,06   |
| 3             | 0,2  | 16            | 0,2  |
| 4             | 0,05   | 17            | 0,5  |
| 5             | 0,4  | 18            | 0,6  |
| 6             | 0,1  | 19            | 0,08   |
| 7             | 0,8  | 20            | 0,3  |
| 8             | 0,3  | 21            | 0,4  |
| 9             | 0,8  | 22            | 0,7  |
| 10            | 0,2  | 23            | 0,4  |
| 11            | 0,1  | 24            | 0,08   |
| 12            | 0,2  | 25            | 0,008  |
| 13            | 0,1  | 26            | 0,4  |

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения с учетом этого будут предложены специалистам в данной области, и они входят в сущность и сферу настоящего изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок для всех целей.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его фармацевтическая соль



Формула (I)

где R<sup>1</sup> представляет собой -NHR<sup>6</sup> или -NHCHR<sup>6</sup>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

когда R<sup>3</sup> представляет собой H, тогда R<sup>4</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил; или

когда R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда R<sup>3</sup> представляет собой -L<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OL<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)OH(OR<sup>7</sup>), -CF<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CF<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L<sub>2</sub>C(=O)OH, -L<sub>7</sub>C(=O)OH, -OL<sub>2</sub>C(=O)OH или тетразолил;

L<sub>1</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-;

L<sub>7</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

R<sup>6</sup> представляет собой -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой L<sub>1</sub>OH;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из -OH;

R<sup>12</sup> представляет собой:

а) незамещенный тетразолил;

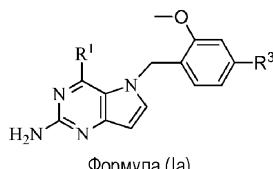
б) тетразолил, замещенный -L<sub>1</sub>C(=O)OH; или

с) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;

каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

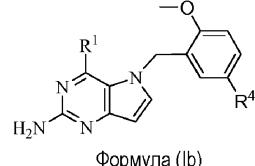
каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



Формула (Ia)

3. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



Формула (Ib)

4. Соединение по любому из пп.1-3, где

R¹ представляет собой -NHR⁶ или -NHCHR⁶R⁹;

R³ представляет собой H, -OL₂C(=O)OH или тетразолил;

R⁴ представляет собой H, -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹², -P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹², -CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH, -L₇C(=O)OH или тетразолил;

когда R³ представляет собой H, тогда R⁴ представляет собой -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹², -P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹², -CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH, -L₇C(=O)OH или тетразолил; или

когда R⁴ представляет собой H, тогда R³ представляет собой -OL₂C(=O)OH или тетразолил;

L₁ представляет собой -(CH₂)m-;

L₂ представляет собой -(CH₂)m-;

L₇ представляет собой -(CH₂)m(CHR¹¹CH₂)m(CH₂)n-;

R⁶ представляет собой -C₃-C₆-алкил;

R⁷ представляет собой -C₁-C₃-алкил, метил;

R⁹ представляет собой L₁OH;

каждый R¹¹ независимо выбран из -OH;

R¹² представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

b) тетразолил, замещенный -L₁C(=O)OH; или

c) пирролидинил, замещенный -C(=O)OH;

каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;

каждый n независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где

R¹ представляет собой -NHR⁶ или -NHCHR⁶R⁹;

R³ представляет собой H, -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹², -P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹²,

-CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH, -L₇C(=O)OH, -OL₂C(=O)OH,

R⁴ представляет собой H, -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹², -P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹²,

-CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH, -L₇C(=O)OH, -OL₂C(=O)OH,

когда R³ представляет собой H, тогда R⁴ представляет собой -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹²,

-P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹², -CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH,

-L₇C(=O)OH, -OL₂C(=O)OH,

когда R⁴ представляет собой H, тогда R³ представляет собой -L₂R¹², -OL₂R¹², -C(CH₃)₂R¹²,

-P(=O)(OH)₂, -P(=O)OH(OR⁷), -CF₂R¹², -CF₂C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L₂C(=O)OH,

-L₇C(=O)OH, -OL₂C(=O)OH,

L₁ представляет собой -(CH₂)m-;

L₂ представляет собой -(CH₂)m-;

L₇ представляет собой -(CH₂)m(CHR¹¹CH₂)m(CH₂)n-;

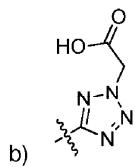
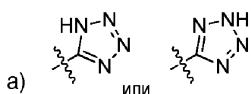
R⁶ представляет собой -C₃-C₆-алкил;

R⁷ представляет собой -C₁-C₃-алкил;

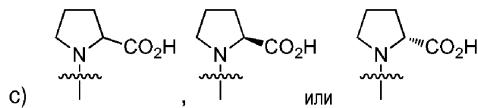
R⁹ представляет собой L₁OH;

каждый R¹¹ независимо выбран из -OH;

R¹² представляет собой:



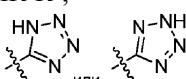
или



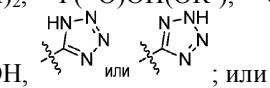
каждый т независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;  
каждый п независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

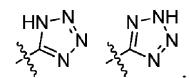
6. Соединение по любому из пп.1-3, где

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$  или  $-NHCHR^6R^9$ ;



$R^3$  представляет собой H,  $-OL_2C(=O)OH$ ,  
 $R^4$  представляет собой H,  $-L_2R^{12}$ ,  $-OL_2R^{12}$ ,  $-C(CH_3)_2R^{12}$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)OH(OR^7)$ ,  $-CF_2R^{12}$ ,

$-CF_2C(=O)OH$ ,  $-CH=CHC(=O)OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-L_2C(=O)OH$ ,  $-L_7C(=O)OH$ ,  
когда  $R^3$  представляет собой H, тогда  $R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ,  $-OL_2R^{12}$ ,  $-C(CH_3)_2R^{12}$ ,  
 $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)OH(OR^7)$ ,  $-CF_2R^{12}$ ,  $-CF_2C(=O)OH$ ,  $-CH=CHC(=O)OH$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-L_2C(=O)OH$ ,  
 $-L_7C(=O)OH$ ,   
; или



когда  $R^4$  представляет собой H, тогда  $R^3$  представляет собой  $-OL_2C(=O)OH$ ,

$L_1$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$ ;

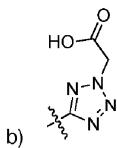
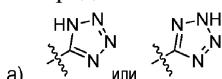
$R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;

$R^7$  представляет собой  $-C_1-C_3$ -алкил;

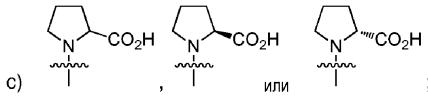
$R^9$  представляет собой  $L_1OH$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из -OH;

$R^{12}$  представляет собой:



или



каждый т независимо выбран из 1, 2, 3 и 4;  
каждый п независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где

$L_1$  представляет собой  $-CH_2-$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$L_7$  представляет собой  $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_4$ -алкил или  $-C_5$ -алкил;

$R^7$  представляет собой метил, этил или пропил;

$R^{11}$  представляет собой OH.

8. Соединение по любому из пп.1-3, где

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_m-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_3-C_6$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой:

a) незамещенный тетразолил;

b) тетразолил, замещенный  $-L_1C(=O)OH$ ; или

c) пирролидинил, замещенный  $-C(=O)OH$ ; и

каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

9. Соединение по любому из пп.1-3, где

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

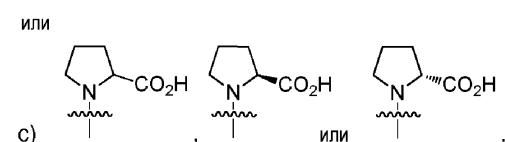
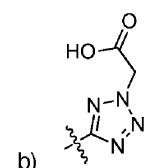
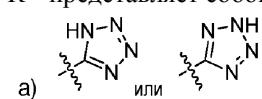
$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой:



10. Соединение по любому из пп.1-3, где

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

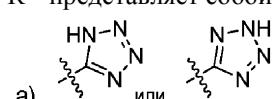
$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2R^{12}$ ;

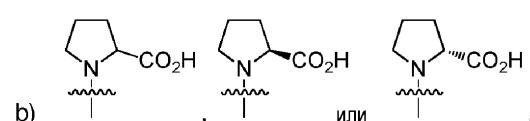
$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил;

$R^{12}$  представляет собой:



или



11. Соединение по любому из пп.1-3, где

$R^1$  представляет собой  $-NHR^6$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^4$  представляет собой  $-L_2C(=O)OH$ ;

$L_2$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^6$  представляет собой  $-C_5$ -алкил.

12. Соединение по п.1, где соединение выбрано из

5-(5-((1Н-тетразол-5-ил)метокси)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

5-(5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

(S)-2-((5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ола;

(S)-2-((5-(5-((1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)пентан-1-ола;

5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

N<sup>4</sup>-гексил-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

(S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ола;

2-(5-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)-2Н-тетразол-2-ил)уксусной кислоты;

5-(2-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

5-(2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

(S)-2-((5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-2-метоксибензил)-2-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-4-ил)амино)гексан-1-ола;

5-(5-(дифтор(1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты;

(3R,5R)-7-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-3,5-дигидроксигептановой кислоты;

2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты;

(S)-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты;

3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойной кислоты;

(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)фосфоновой кислоты;

метилводород (3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)фосфоната;

(E)-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловой кислоты;

3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовой кислоты;

(S)-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропионовой кислоты;

(S)-1-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты;

(R)-1-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты и

2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксиленокси)уксусной кислоты.

13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из

2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты;

3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензойной кислоты;

5-(5-(1Н-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

5-(5-(2-(1Н-тетразол-5-ил)этил)-2-метоксибензил)-N<sup>4</sup>-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-2,4-диамина;

(S)-1-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-3-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты и

(R)-1-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пирамидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пирролидин-2-карбоновой кислоты.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении Toll-подобного рецептора-7 (TLR7), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, ассоцииированного с активностью TLR7.

16. Применение по п.15, где заболевание представляет собой инфекционное заболевание, вирусное

инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль.

17. Применение по п.15, где заболевание или состояние представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

18. Применение по п.15, где заболевание или состояние представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

19. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью TLR7, где способ включает введение в систему или индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-13.

20. Способ по п.19, где заболевание представляет собой инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль.

21. Способ по п.19, где заболевание или состояние представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

22. Способ по п.19, где заболевание или состояние представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

23. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения заболевания, ассоциированного с активностью рецептора TLR7, где заболевание представляет собой инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточно-пролиферативное заболевание или злокачественную опухоль.

24. Применение по п.23, где заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермию, крапивницу, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанку.

25. Применение по п.23, где заболевание или состояние представляет собой гепатит В, гепатит С, рак толстой и прямой кишки или печеночно-клеточную карциному.

