

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028480**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.11.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/519** (2006.01)

(21) Номер заявки
201590684

(22) Дата подачи заявки
2013.11.18

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **61/728,390; 61/774,087**

(32) **2012.11.20; 2013.03.07**

(33) **US**

(43) **2016.03.31**

(86) **PCT/US2013/070472**

(87) **WO 2014/081645 2014.05.30**

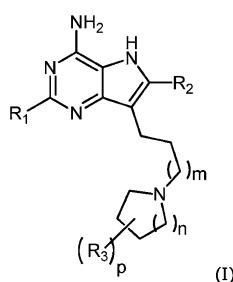
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛАКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
**Коу Дайан Мери, Смит Стивен Аллан
(GB)**

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

(56) US-A1-20090233948
US-B2-7390890
WO-A1-9749706
US-A1-20040063658
US-A1-20120264768

(57) Соединения формулы (I) и их соли



где R_1 представляет собой n - C_{4-6} алкил или C_{1-2} алкокси C_{1-2} алкил-; R_2 представляет собой водород или метил; каждый R_3 представляет собой гидрокси, галоген или n - C_{1-3} алкил; m означает целое число, имеющее значение от 2 до 4; n означает целое число, имеющее значение от 0 до 3; и p означает целое число, имеющее значение от 0 до 2, являются индукторами интерферона человека. Соединения, которые индуцируют интерферон человека, могут быть полезны в лечении различных расстройств, например в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, например аллергического ринита и астмы, инфекционных заболеваний и рака, и могут быть также полезны в качестве вакцинных адъювантов.

B1**028480****028480****B1**

Техническая область изобретения

Изобретение относится к соединениям, способам их получения, композициям, содержащим их, к их применению в лечении различных расстройств, в частности аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, например аллергического ринита и астмы, инфекционных заболеваний и рака, и в качестве вакцинных адъювантов.

Предшествующий уровень техники

Позвоночные животные постоянно находятся под угрозой заражения микроорганизмами, и у них развиты механизмы иммунной защиты для уничтожения инфекционных патогенов. У млекопитающих эта иммунная система содержит две ветви: врожденный иммунитет и приобретенный иммунитет. Первой линией защиты хозяина является врожденная иммунная система, которая опосредована макрофагами и дендритными клетками. Приобретенный иммунитет вызывает уничтожение патогенов на последних стадиях инфекции, а также обеспечивает формирование иммунологической памяти. Приобретенный иммунитет высокоспецифичен благодаря широкому спектру лимфоцитов с антиген-специфическими рецепторами, которые претерпели перестройку генов.

Основную роль в формировании эффективного врожденного иммунного ответа у млекопитающих выполняют механизмы, вызывающие индуцирование интерферонов и других цитокинов, которые воздействуют на клетки, вызывая ряд эффектов. У человека интерфероны типа I являются семейством родственных белков, кодируемых генами, расположенными на хромосоме 9 и кодирующими по меньшей мере 13 изоформ интерферона альфа (IFN α) и одну изоформу интерферона бета (IFN β). Интерферон был впервые описан как вещество, которое может защищать клетки от вирусной инфекции (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). Рекомбинантный IFN α был первым разрешенным к применению биологическим терапевтическим средством и стал важной терапией при вирусных инфекциях и при раке. Помимо прямой противовирусной активности на клетках, интерфероны известны как мощные модуляторы иммунного ответа, действующие на клетках иммунной системы (Gonzalez-Navajas J.M. et al. Nature Reviews Immunology, 2012; 2, 125-35).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство из десяти образраспознающих рецепторов, описанных у человека (Gay, N.J. et al., Annu. Rev. Biochem., 2007: 46, 141-165). TLR экспрессируются преимущественно врожденными иммунными клетками, где их роль заключается в контроле окружения в отношении признаков заражения и при активации в мобилизации защитных механизмов, целью которых является уничтожение инвазивных патогенов. Ранние врожденные иммунные ответы, запускаемые TLR, ограничивают распространение инфекции, а провоспалительные цитокины и хемокины, которые они индуцируют, приводят к рекрутингу и активации антиген-презентирующих клеток, В-клеток и Т-клеток. TLR могут модулировать характер адаптивных иммунных ответов, обеспечивая соответствующую защиту через активацию дендритных клеток и высвобождение цитокинов (Akira S. et al, Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). Профиль ответа, наблюдаемого от разных агонистов TLR, зависит от типа активируемых клеток.

TLR7 является членом подгруппы TLR (TLR 3, 7, 8 и 9), который локализуется в эндосомальном компартменте клеток и специализируется на распознавании чужеродных нуклеиновых кислот. TLR7 играет ключевую роль в противовирусной защите посредством распознавания оцПНК (одноцепочечной РНК) (Diebold S.S. et al., Science, 2004: 303, 1529-1531; и Lund J.M. et al., PNAS, 2004: 101, 5598-5603). TLR7 имеет ограниченный профиль экспрессии у человека и экспрессируется преимущественно В-клетками и плазматцитоидными дендритными клетками (pDC) и в меньшей степени моноцитами. Плазматцитоидные DC являются уникальной популяцией дендритных клеток лимфоидного происхождения (0,2-0,8% мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC)), которые являются основными продуцирующими интерфероны типа I клетками, секретирующими высокие уровни интерферона-альфа (IFN α) и интерферона-бета (IFN β) в ответ на вирусные инфекции (Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005:23, 275-306).

Введение соединения, имеющего небольшую молекулу, которое способно стимулировать врожденный иммунный ответ, включая активацию интерферонов типа I и других цитокинов через Toll-подобные рецепторы, может стать важной стратегией для лечения или предупреждения заболеваний человека. Были описаны имеющие небольшую молекулу агонисты TLR7, которые могут индуцировать интерферон-альфа у животных и у человека (Takeda K. et al., Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76). Агонисты TLR7 включают имидазохинолиновые соединения, такие как имиквимод и резиквимод, оксоадениновые аналоги, а также нуклеозидные аналоги, такие как локсорибин и 7-тиа-8-оксогуанозин, которые, как давно известно, индуцируют интерферон-альфа (Czarniecki. M., J. Med., Chem., 2008: 51, 6621-6626; Hedayat M. et al., Medicinal Research Reviews, 2012: 32, 294-325). Этот тип иммуномодуляторной стратегии перспективен для идентификации соединений, которые могут быть полезны в лечении аллергических заболеваний (Moisan J. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), вирусных инфекций (Harcroft N.J. et al., J. Antimicrob. Chemther, 2012: 67, 789-801), рака (Krieg A., Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95), других воспалительных состояний, таких как синдром раздраженного кишечника (Rakoff-Nahoum S., Cell, 2004, 23, 118(2): 229-41), и в качестве вакцинных адъювантов (Persing et al. Trends Microbiol. 2002:

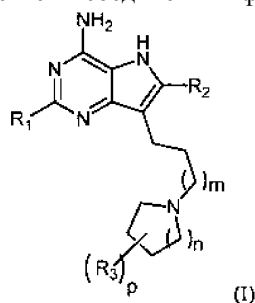
10(10 Suppl), S32-7).

Более конкретно, аллергические заболевания связаны с Th2-смещенным иммунным ответом на аллергены. Th2 ответы связаны с повышенными уровнями IgE, который в результате его воздействия на тучные клетки промотирует гиперчувствительность к аллергенам, вызывая симптомы, наблюдаемые, например, при астме и аллергическом рините. У здоровых индивидуумов иммунный ответ на аллергены является более сбалансированным со смешанным Th2/Th1 и регуляторным Т-клеточным ответом. Было показано, что лиганды к TLR7 снижают высвобождение Th2 цитокина и усиливают высвобождение Th1 цитокина *in vitro* и улучшают воспалительные ответы Th2-типа в аллергических легочных моделях *in vivo* (Duechs M.J., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2011:24, 203-214; Fill L. et al., J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Tao et al., Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648; Van L.P. Eur. J. Immunol., 2011: 41, 1992-1999). Таким образом, лиганды к TLR7 имеют потенциал повторно балансировать иммунный ответ, наблюдаемый у аллергических индивидуумов, и приводить к изменению течения заболевания. Недавние клинические исследования с использованием агониста TLR7 показали, что повторная интраназальная стимуляция TLR7 вызывает длительное снижение восприимчивости к аллергену у пациентов с аллергическим ринитом и аллергической астмой (Greiff L. Respiratory Research, 2012:13, 53; Leaker B.R. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012:185, A4184).

При поиске новых небольших молекул-индукторов человеческого интерферона IFN α была разработана стратегия анализа для определения характеристик небольшой молекулы (независимо от механизма), которая основана на стимуляции первичных донорских клеток или цельной крови человека соединениями, и она раскрыта в данном документе.

Краткое изложение сущности изобретения

В первом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям



где R₁ представляет собой n-C₄₋₆алкил или C₁₋₂алкоксиC₁₋₂алкил-;

R₂ представляет собой водород или метил;

каждый R₃ представляет собой гидрокси, галоген или n-C₁₋₃алкил;

m означает целое число, имеющее значение от 2 до 4;

n означает целое число, имеющее значение от 0 до 3;

p означает целое число, имеющее значение от 0 до 2.

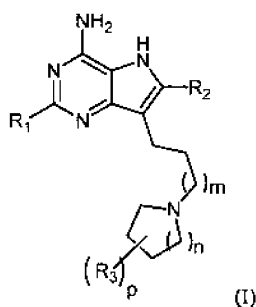
Было показано, что некоторые соединения по изобретению являются индукторами человеческого интерферона и могут обладать желаемым профилем способности к развитию по сравнению с известными индукторами человеческого интерферона. Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут также проявлять селективность к IFN α относительно TNF α . Соединения, которые индуцируют человеческий интерферон, могут быть полезны в лечении различных расстройств, например в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, например аллергического ринита и астмы, в лечении инфекционных заболеваний и рака. Соответственно, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Настоящее изобретение также относится к способам лечения расстройств, связанных с ним, с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения по изобретению можно применять также в качестве вакцинных адъювантов. Следовательно, настоящее изобретение также относится к вакцинной композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и антиген или антигенную композицию.

Некоторые соединения по изобретению являются сильнодействующими иммуномодуляторами, и, соответственно, следует соблюдать осторожность при обращении с ними.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (I) и их солям



где R_1 представляет собой n - C_{4-6} алкил или C_{1-2} алкокси C_{1-2} алкил-;

R_2 представляет собой водород или метил;

каждый R_3 представляет собой гидрокси, галоген или n - C_{1-3} алкил;

m означает целое число, имеющее значение от 2 до 4;

n означает целое число, имеющее значение от 0 до 3;

p означает целое число, имеющее значение от 0 до 2.

В дополнительном аспекте R_1 представляет собой n -бутил.

В дополнительном аспекте R_1 представляет собой этоксиметил.

В дополнительном аспекте R_1 представляет собой 2-метоксиэтил.

В дополнительном аспекте R_2 представляет собой водород.

В дополнительном аспекте R_2 представляет собой метил.

В дополнительном аспекте m означает целое число, имеющее значение 2, 3 или 4.

В дополнительном аспекте n означает целое число, имеющее значение 1 или 2.

В дополнительном аспекте p означает 0.

В дополнительном аспекте R_3 представляет собой гидрокси или галоген.

В дополнительном аспекте p означает 1, и R_3 представляет собой гидрокси или фтор.

В дополнительном аспекте p означает 2, и R_3 представляет собой фтор.

Примеры соединений формулы (I) приведены в следующей далее группе, и они составляют еще один аспект изобретения

2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бутил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-(этоксиметил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-(2-метоксиэтил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бутил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-пентил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(5-(азепан-1-ил)пентил)-2-бутил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(4-(азепан-1-ил)бутил)-2-бутил-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(6-(азетидин-1-ил)гексил)-2-бутил-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-6-метил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(5-(азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(5-(азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-6-метил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 1-(5-(4-амино-2-бутил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)пентил)пиперидин-4-ол;
 (*R*)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*R*)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-1-(5-(4-амино-2-бутил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)пентил)пирролидин-3-ол; и
 1-(5-(4-амино-2-бутил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)пентил)азетидин-3-ол;

7-(6-(азепан-1-ил)гексил)-2-(2-метоксиэтил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*R*)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*R*)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(3-метилазетидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*S*)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 (*R*)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-6-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 2-(2-метоксиэтил)-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин;
 и их соли.

В данном документе термин "алкил" относится к насыщенной углеводородной цепи, имеющей конкретное количество атомов-членов цепи. Например, *n*-C₄₋₆алкил относится к насыщенной прямой углеводородной цепи, имеющей от 4 до 6 атомов углерода. Если не указано иное, алкильные группы являются незамещенными. Термин "алкил" включает, без ограничения, *n*-бутил.

В данном документе термин "алкокси" относится к насыщенной прямой углеводородной цепи, имеющей конкретное количество атомов-членов цепи, связанных одинарной связью с атомом кислорода. Например, C₁₋₂алкокси относится к алкоксигруппе, имеющей 1 или 2 атома углерода, которые могут упоминаться как метокси или этокси соответственно.

В данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Следует иметь в виду, что в данном документе ссылки на соединения по изобретению означают соединение формулы (I) в форме свободного основания или в форме соли, например фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте изобретения соединение формулы (I) находится в форме свободного основания.

Соли соединений формулы (I) включают фармацевтически приемлемые соли и соли, которые могут не быть фармацевтически приемлемыми, но могут быть полезными в получении соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей. В одном аспекте изобретения соединение формулы (I) находится в форме фармацевтически приемлемой соли. Соли могут быть получены из некоторых неорганических или органических кислот.

Примерами солей являются фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты. Информацию о подходящих солях см. в Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977).

Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты соединения формулы (I) включают соли присоединения неорганических кислот, таких как, например, соляная кислота, бромоводородная кислота, ортофосфорная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или серная кислота, или органических кислот, таких как, например, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, молочная кислота, лимонная ки-

слота, фумаровая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, салициловая кислота, малеиновая кислота, глицерофосфорная кислота, винная, бензойная, глутаминовая, аспарагиновая, бензолсульфоновая, нафталинсульфоновая, например 2-нафталинсульфоновая, гексановая кислота или ацетилсалициловая кислота.

В объем изобретения входят все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I), например соль дималеат или гемисукцинат соединения формулы (I).

Соли могут быть образованы с использованием методов, общеизвестных в данной области, например путем осаждения из раствора с последующей фильтрацией или путем выпаривания растворителя.

Обычно фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты может быть образована в результате реакции соединения формулы (I) с подходящей кислотой (такой как бромоводородная, соляная, серная, малеиновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, нафталинсульфоновая или янтарная кислота), возможно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с образованием соли, которую обычно выделяют, например, кристаллизацией или фильтрацией.

Понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они реагируют или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как "сольваты". Например, комплекс с водой известен как "гидрат". Растворители с высокими точками кипения и/или растворители с высокой склонностью к образованию водородных связей, такие как вода, этанол, изопропиловый спирт и N-метилпирролидинон, могут быть использованы для образования сольватов. Методы идентификации сольватов включают, без ограничения, ЯМР и микроанализ. Сольваты соединений формулы (I) входят в объем изобретения. В данном документе термин "сольват" охватывает сольваты как соединения в форме свободного основания, так и в форме любой его соли.

Некоторые соединения по изобретению могут содержать хиральные атомы и/или кратные связи и поэтому могут существовать в одной или более стереоизомерных формах. Настоящее изобретение охватывает все стереоизомеры соединений по изобретению, включая оптические изомеры, будь то индивидуальные стереоизомеры или их смеси, в том числе рацемические модификации. Любой стереоизомер может содержать менее 10 мас.%, например менее 5 мас.%, или менее 0,5 мас.%, любого другого стереоизомера. Например, любой оптический изомер может содержать менее 10 мас.%, например менее 5 мас.%, или менее 0,5 мас.%, его антипода.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в таутомерных формах. Следует иметь в виду, что настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединений по изобретению, будь то индивидуальные таутомеры или их смеси.

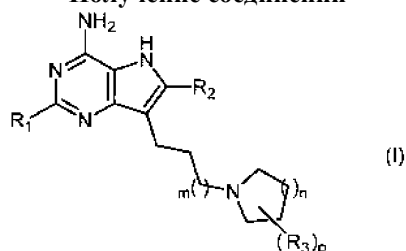
Соединения по изобретению могут находиться в кристаллической или аморфной форме. К тому же некоторые кристаллические формы соединений по изобретению могут существовать в виде полиморфов, которые все входят в объем настоящего изобретения. Особый интерес представляют наиболее термодинамически стабильные полиморфные формы соединений по изобретению.

Полиморфные формы соединений по изобретению могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда общепринятых аналитических методов, включая, без ограничения, дифракцию рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП), инфракрасную спектроскопию (ИК), рамановскую спектроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и твердотельный ядерный магнитный резонанс (тТЯМР).

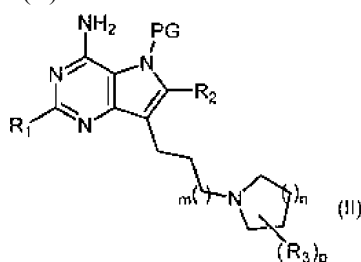
Изобретение также охватывает все подходящие изотопные варианты соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей. Изотопный вариант соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли определяют как вариант, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим то же самое атомное число, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Некоторые изотопные варианты соединения формулы (I) или его соли или сольвата, например те, в которые введен радиоактивный изотоп, такой как ^3H или ^{14}C , полезны в исследованиях тканевого распределения лекарственных средств и/или субстратов. Тритиированный изотоп, т.е. ^3H , и изотоп углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и детектирования. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может иметь некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований по дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопные варианты соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, могут быть получены, как правило, обычными способами, такими как иллюстративные способы или получения, описанные в примерах, приведенных ниже, с использованием соответствующих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Из указанного выше очевидным образом следует, что в объем изобретения входят сольваты, гидраты, изомеры и полиморфные формы соединений формулы (I) и их солей и сольватов.

Получение соединений



Соответственно, предложен способ получения соединения формулы (I), включающий удаление защитных групп с соединения формулы (II)

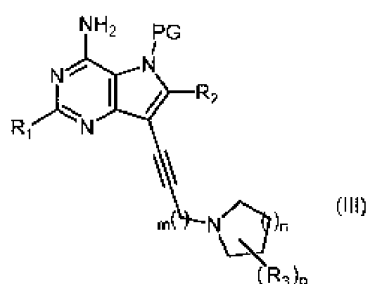


где R_1 , R_2 , R_3 , m , n и p такие, как определено выше для соединения формулы (I), а PG представляет собой защитную группу, такую как бензилоксиметил (BOM), 2-(триметилсилил)этоксиметил или паратолуолсульфонил, и после этого, если требуется, получение соли образованного таким образом соединения.

Например, соединение формулы (II), где PG эквивалентен BOM, растворяют в подходящем растворителе, например метаноле или этаноле, и пропускают через подходящий катализатор, например 10%-ный палладий на угле, в присутствии водорода при подходящей температуре, например 20-60°C, в аппарате, таком как Thales H-cube™. Продукт (I) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

Например, соединение формулы (II), где PG представляет собой SEM, растворяют в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, и подвергают взаимодействию с фторидом тетрабутиламмония и этилендиаминном при подходящей температуре, например 70°C. Продукт (I) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

Соединение формулы (II) может быть получено в результате взаимодействия соединения формулы (III)

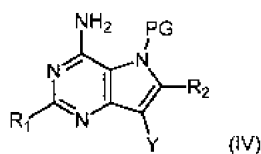


где R_1 , R_2 , R_3 , m , n и p такие, как определено выше для соединения формулы (I), с водородом в присутствии катализатора.

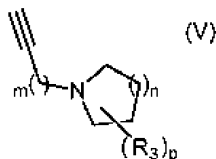
Например, соединение формулы (III) растворяют в подходящем растворителе, например в метило-вом спирте или в этиловом спирте, и пропускают через подходящий катализатор, например 10%-ный палладий на угле, в присутствии водорода при подходящей температуре, например 20-60°C, в подходящем проточном аппарате гидрирования, таком как Thales H-Cube™. Продукт (II) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

Когда защитная группа представляет собой бензилоксиметильную (BOM) группу, реакция восстановления алкина может протекать с одновременным удалением защитной группы с получением соединения формулы (I) напрямую.

Соединение формулы (III) может быть получено в результате взаимодействия соединения формулы (IV)



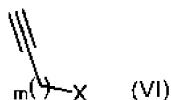
где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), а Y представляет собой уходящую группу, например галоген, такой как йод или бром, или алкилсульфонат, такой как трифторметансульфонат, с соединением формулы (V)



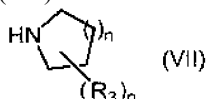
где R_3 , m, n и p такие, как определено для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (IV) и соединение формулы (V) растворяют в подходящем растворителе, например в N,N-диметилформамиде, в присутствии йодида меди(I), подходящего катализатора, например дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), и подходящего основания, например триэтиламина, и нагревают при подходящей температуре, например 20-55°C, в течение подходящего периода времени, например 0,5-17 ч. Продукт (III) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединение формулы (V) может быть получено в результате взаимодействия соединения формулы (VI)



где m такой, как определено для соединения формулы (I), а X представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например хлор, бром или йод, или алкилсульфонат, например паратолуолсульфонат, с соединением формулы (VII)

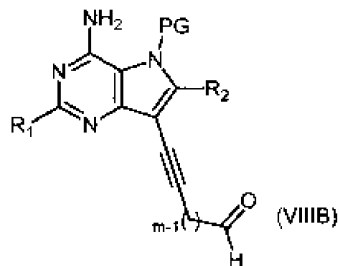
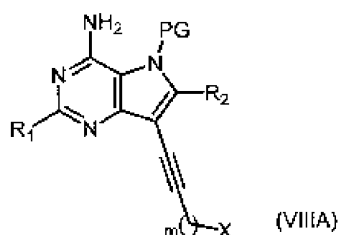


где R_3 , n и p такие, как определено для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (VI), соединение формулы (VII) и подходящее основание, например гидрокарбонат натрия, растворяют в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, и нагревают при подходящей температуре, например 80-100°C, в течение подходящего периода времени, например 16-18 ч. Продукт (V) выделяют после водной обработки и очистки, например путем выделения подходящей кристаллической соли, например оксалатной соли.

Соединения формулы (VI) и формулы (VII) либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, описанными в литературе.

Альтернативно, соединение формулы (III) может быть получено в результате взаимодействия соединения формулы (VIIIА) или формулы (VIIIВ)



где R_1 , R_2 и m такие, как определено выше для соединения формулы (I), а X представляет собой уходящую группу, как определено для соединения формулы (VI), с соединением формулы (VII).

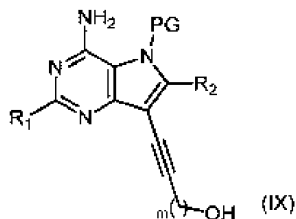
Например, соединение формулы (VIIIА), соединение формулы (VII) и подходящее основание, например триэтиламин, растворяют в подходящем растворителе, например ацетонитриле, и нагревают при подходящей температуре, например 60-80°C, в течение подходящего периода времени, например 16-26 ч. Продукт (III) выделяют после водной обработки и очистки.

Например, подходящий восстановитель, например триацетоксиборгидрид натрия, добавляют к смеси соединения формулы (VIIIВ), соединения формулы (VII) и осушителя, например молекулярных сит 4Å, в подходящем растворителе, например дихлорметане, и перемешивают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 1-2 ч. Продукт (III) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединения формулы (VIIIА) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (IV) с соединениями формулы (VI). Например, соединение формулы (IV) и соединение формулы (VI) растворяют в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, в присутствии йодида меди(I), подходящего катализатора, например дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), и подходящего основания, например триэтиламина, и нагревают при подходящей температуре, например 20°C, в

течение подходящего периода времени, например 18-20 ч. Продукт (VIIIА) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединения формулы (VIIIВ) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (IX)

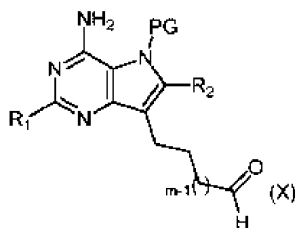


где R_1 , R_2 и m такие, как определено выше для соединения формулы (I), с окислителем, например перрутеном тетрапропиламмония, в присутствии N-оксида 4-метилморфолина.

Например, соединение формулы (IX), подходящий окислитель, например перрутеном тетрапропиламмония, в присутствии N-оксида 4-метилморфолина в подходящем растворителе, например в смеси дихлорметана и ацетонитрила, перемешивают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и продукт (VIIIВ) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

Соединения формулы (IX) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (IV) с соответствующими алкин-1-олами. Например, соединение формулы (IV) и алкин-1-ол растворяют в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде, в присутствии йодида меди(I), подходящего катализатора, например дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II), и подходящего основания, например триэтиламина, и нагревают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 18-20 ч. Продукт (IX) выделяют после водной обработки и очистки.

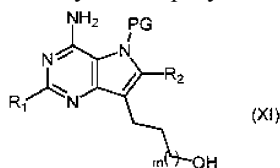
Альтернативно, соединения формулы (II) могут быть получены в результате реакции соединений формулы (X)



где R_1 , R_2 и m такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, подходящий восстановитель, например триацетоксиборгидрид натрия, добавляют к смеси соединения формулы (X), соединения формулы (VII) и осушителя, например молекулярных сит 4Å, в подходящем растворителе, например дихлорметане, и перемешивают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 1-2 ч. Продукт (II) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединения формулы (X) могут быть получены в результате реакции соединений формулы (XI)

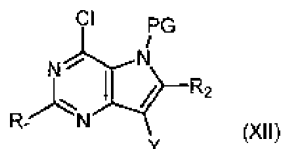


где R_1 , R_2 и m такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, соединение формулы (XI), подходящий окислитель, например перрутеном тетрапропиламмония, в присутствии N-оксида 4-метилморфолина в подходящем растворителе, например в смеси дихлорметана и ацетонитрила, перемешивают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 2 ч. Продукт (X) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

Соединения формулы (XI) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (IX) с водородом в присутствии катализатора. Например, соединение формулы (IX) растворяют в подходящем растворителе, например этаноле, и пропускают через подходящий катализатор, например 10%-ный палладий на углероде, в присутствии водорода, при подходящей температуре, например 20-60°C, в аппарате, таком как Thales H-cube™. Продукт (XI) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

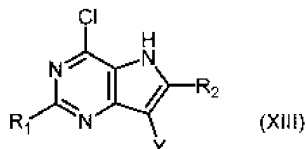
Соединения формулы (IV) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XII)



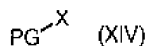
где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), а Y такой, как определено для соединения формулы (IV), с раствором аммиака.

Например, водный раствор аммиака (0,88) добавляют в раствор соединения формулы (XII) в подходящем растворителе, например изопропиловом спирте. Полученную смесь затем нагревают в микроволновом нагревателе при подходящей температуре, например 120-150°C, в течение подходящего периода времени, например 1-2 ч. Продукт (IV) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединения формулы (XII) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XIII)



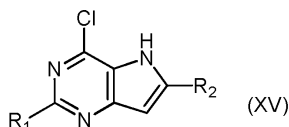
где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), с соединением формулы (XIV)



где соединение формулы (XIV) представляет собой подходящий предшественник для защитной группы R_5 , например бензилхлорметилэтер или (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан.

Например, соединение формулы (XIII) в подходящем растворителе, например N,N-диметилформамиде или тетрагидрофуране, обрабатывают подходящим основанием, например суспензией гидроксида натрия в масле. Добавляют соединение формулы (XIV), например бензилхлорметилэтер или (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан, и реакционную смесь перемешивают при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 1-4 ч. Соединение формулы (XII) выделяют после водной обработки и очистки.

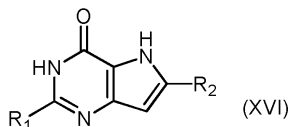
Соединения формулы (XIII) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XV)



где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), с галогенирующим реагентом, например N-йодсукцинимидом.

Например, соединение формулы (XV) растворяют в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, и подвергают взаимодействию с N-йодсукцинимидом при подходящей температуре, например 20°C, в течение подходящего периода времени, например 1-2 ч. Соединение формулы (XIII) выделяют после водной обработки и очистки.

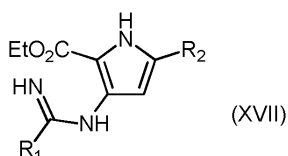
Соединения формулы (XV) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XVI)



где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), с хлорирующим реагентом, например оксихлоридом фосфора.

Например, соединение формулы (XVI) суспендируют в оксихлориде фосфора и нагревают при подходящей температуре, например 120°C, в течение подходящего периода времени, например 3-4 ч. Избыток оксихлорида фосфора может быть удален в вакууме, затем остаток выливают на лед, и pH смеси доводят до значения 7-9. Продукт затем экстрагируют в подходящий органический растворитель, например этилацетат. Соединение формулы (XV) выделяют путем удаления растворителя и очистки, если требуется.

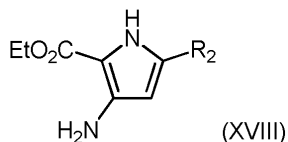
Соединения формулы (XVI) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XVII)



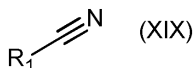
где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I), с подходящим основанием, например гидроксидом натрия.

Например, раствор соединения формулы (XVII) в подходящем растворителе, например этиловом спирте, обрабатывают водным раствором гидроксида натрия, и реакционную смесь перемешивают при подходящей температуре, например 80-100°C, в течение подходящего периода времени, например 4-18 ч. Соединение формулы (XVI) выделяют после водной обработки и очистки.

Соединения формулы (XVII) могут быть получены в результате взаимодействия соединений формулы (XVIII)



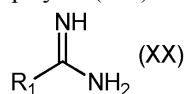
с соединением формулы (XIX)



где R_1 и R_2 такие, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, суспензию соединения формулы (XVIII) в соединении формулы (XIX) обрабатывают раствором хлористого водорода в подходящем растворителе, например раствором хлористого водорода в 1,4-диоксане, и нагревают при подходящей температуре, 50-70°C, в течение подходящего периода времени, например 16-18 ч. Продукт (XVII) выделяют фильтрованием после добавления подходящего растворителя, например трет-бутил-метилового эфира.

Альтернативно, соединение формулы (XVI) может быть получено в результате взаимодействия соединения формулы (XVIII) с соединением формулы (XX)



где R_1 такой, как определено выше для соединения формулы (I).

Например, смесь соединения формулы (XVIII) и соединения формулы (XX) нагревают в подходящем растворителе, например орто-ксилоле, при подходящей температуре, например при температуре дефлегмации, в течение подходящего периода времени, например в течение 3 суток. После охлаждения до температуры окружающей среды продукт (XVI) выделяют после фильтрования.

Соединения формул (VI), (VII), (XIV), (XVIII), (XIX) и (XX) либо известны из литературы, либо коммерчески доступны, например от Sigma-Aldrich, UK, или могут быть получены по аналогии с известными методиками, например теми, которые описаны в стандартных справочных руководствах по синтетической методологии, таких как J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6th Edition (2007), WileyBlackwell, или *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. and Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991), каждое из которых включено в данное описание посредством ссылки в той мере, в какой оно относится к таким методикам.

Примеры других защитных групп, которые могут быть использованы в путях синтеза, описанных в данном документе, и способы их удаления можно найти в монографии T.W. Greene "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006, включенной в данное описание посредством ссылки в той мере, в какой она относится к таким методикам.

Для любых описанных выше реакций и способов можно использовать стандартные методы нагревания и охлаждения, например масляные бани с регулируемой температурой или нагревательные плитки с регулируемой температурой и бани лед/соль или бани сухой лед/ацетон соответственно. Можно использовать стандартные методы выделения, например экстракцию из водных или неводных растворителей или в водные или неводные растворители. Можно использовать стандартные методы сушки органических растворителей, растворов или экстрактов, такие как встряхивание с безводным сульфатом магния или безводным сульфатом натрия, или пропускание через гидрофобную фритту. При необходимости, можно использовать стандартные методы очистки, например кристаллизацию и хроматографию, например хроматографию на силикагеле или хроматографию с обращением фаз. Кристаллизация может быть осуществлена с использованием обычных растворителей, таких как этилацетат, метанол, этанол или бутанол или их водные смеси. Понятно, что конкретные реакционные времена и температуры обычно могут быть определены методами мониторинга протекания реакции, например методами тонкослойной

хроматографии и ЖХ-МС.

Если это целесообразно, индивидуальные изомерные формы соединений по изобретению могут быть получены в виде индивидуальных изомеров стандартными методами, такими как фракционная кристаллизация диастереоизомерных производных или хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография (хиральная ВЭЖХ).

Абсолютная стереохимия соединений может быть определена стандартными методами, такими как рентгеновская кристаллография.

Способы применения

Примеры болезненных состояний, при которых соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли оказывают потенциально благотворные эффекты, включают аллергические заболевания и другие воспалительные состояния, например аллергический ринит и астму, инфекционные заболевания и рак.

В качестве модуляторов иммунного ответа соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также полезны в лечении и/или предупреждении иммуно-опосредованных расстройств, включая, без ограничения, воспалительные или аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит и риноконъюнктивит, пищевая аллергия, гиперчувствительные легочные заболевания, эозинофильный пневмонит, расстройства гиперчувствительности замедленного типа, атеросклероз, панкреатит, гастрит, колит, остеоартрит, псориаз, саркоидоз, пневмофиброз, респираторный дистресс-синдром, бронхиолит, хроническая обструктивная болезнь легких, синусит, муковисцидоз, старческий кератоз, кожная дисплазия, хроническая крапивница, экзема и все типы дерматита.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также полезны в лечении и/или предупреждении реакций на респираторные инфекции, включая, без ограничения, вирусные обострения дыхательных путей и тонзилит. Соединения могут быть также полезны в лечении и/или предупреждении аутоиммунных заболеваний, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, псориатический артрит, системную красную волчанку, болезнь Шегрена, анкилозирующий спондилит, склеродерму, дерматомиозит, диабет, отторжение трансплантата, включая заболевание трансплантат-против-хозяина, воспалительные кишечные заболевания, включая, без ограничения, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также полезны в лечении инфекционных заболеваний, включая, без ограничения, заболевания, вызываемые вирусами гепатита (например вирусом гепатита В, вирусом гепатита С), вирусом иммунодефицита человека, папилломавирусами, герпесвирусами, респираторными вирусами (например вирусами гриппа, респираторным синцитиальным вирусом, риновирусом, метапневмовирусом, вирусом парагриппа, SARS) и вирусом Западного Нила. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также полезны в лечении микробных инфекций, вызываемых, например, бактериями, грибами или простейшими. Эти инфекции включают, без ограничения, туберкулез, бактериальную пневмонию, аспергиллез, гистоплазмоз, кандидоз, пневмоцитоз, лепру, хламидии, криптококковое заболевание, криптоспоридиоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, малярию и трипаносомоз.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть также полезны в лечении различных видов рака, в частности в лечении видов рака, о которых известно, что они реагируют на иммунотерапию, и включая, без ограничения, почечноклеточную карциному, рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, меланому, лейкоз, лимфомы и рак яичника.

Специалистам в данной области будет понятно, что упоминания в данном описании лечения или терапии могут в зависимости от состояния распространяться на профилактику, а также на лечение установленных состояний.

Таким образом, в качестве еще одного аспекта изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Понятно, что когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в терапии, тогда его (ее) применяют в качестве активного терапевтического агента.

Поэтому предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, инфекционных заболеваний и рака.

Предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аллергического ринита.

Предложено также соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении астмы.

Предложено также применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, инфекционных заболеваний и рака.

Предложено также применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения аллергического ринита.

Предложено также применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

в изготовлении лекарственного средства для лечения астмы.

Предложен также способ лечения аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, инфекционных заболеваний и рака, включающий введение субъекту-человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предложен также способ лечения аллергического ринита, включающий введение субъекту-человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Предложен также способ лечения астмы, включающий введение субъекту-человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли также можно применять в качестве вакцинных адъювантов.

Таким образом, в еще одном аспекте изобретения предложена вакцинная композиция, содержащая соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и антиген или антигенную композицию, для применения в терапии.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и антигена или антигенной композиции в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии.

Предложен также способ лечения или предупреждения заболевания, включающий введение субъекту-человеку, страдающему заболеванием или чувствительному к заболеванию, вакцинной композиции, содержащей соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и антиген или антигенную композицию.

Композиции

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обычно, но необязательно, включают в состав фармацевтических композиций для введения пациенту. Соответственно, в другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены для введения любым традиционным путем. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены, например, для перорального, местного, ингаляционного, интраназального, трансбуккального, парентерального (например внутривенного, подкожного, интрадермального или внутримышечного) или ректального введения. В одном аспекте соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли приготовлены для перорального введения. В дополнительном аспекте соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли приготовлены для местного введения, например интраназального или ингаляционного введения.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать стандартные эксципиенты, такие как связывающие агенты, например сироп, аравийскую камедь, желатин, сорбит, трагакант, клейкое вещество крахмала, целлюлозу или поливинилпирролидон; наполнители, например лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, сахар, маисовый крахмал, фосфат кальция или сорбит; смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; разрыхлители, например картофельный крахмал, натрий-кросскармелозу или натрий-крахмалгликолят; или увлажняющие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты оболочкой способами, общеизвестными в данной области.

Пероральные жидкие препараты могут быть изготовлены в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сироп из сорбита, метилцеллюлозу, глюкозный/сахарный сироп, желатин, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрированные пищевые жиры; эмульгаторы, например лецитин, моноолеат сорбитана или аравийскую камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные эфиры, пропиленгликоль или этиловый спирт; или консерванты, например метил- или пропилпарагидроксибензоаты или сорбиновую кислоту. Препараты могут также содержать буферные соли, коррективы, красители и/или подсластители (например маннит), если это целесообразно.

Композиции для интраназального введения включают водные композиции, которые вводят в нос каплями или с помощью нагнетательного насоса. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для этой цели. Композиции для введения в легкое или нос могут содержать один или более эксципиентов, например один или более суспендирующих агентов, один или более консервантов, одно или более поверхностно-активных веществ, один или более агентов, регулирующих токсичность, один или более сорбаторов, и могут включать компоненты для контроля рН композиции, например буферную систему. Далее композиции могут содержать другие эксципиенты, такие

как антиоксиданты, например метабисульфит натрия, и агенты, маскирующие неприятный вкус. Композиции можно вводить также в нос или другие области дыхательных путей пульверизацией.

Интраназальные композиции могут обеспечивать доставку соединения(й) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемой соли(ей) во все области носовой полости (ткань-мишень), а также могут давать возможность соединению(ям) формулы (I) или его (их) фармацевтически приемлемой соли(ей) оставаться в контакте с тканью-мишенью в течение более длительных периодов времени. Подходящим режимом введения доз интраназальных композиций для пациента может быть медленная ингаляция через нос после того, как носовая полость очищена. Во время ингаляции композицию можно вводить в одну ноздрю, в то время как другая зажата рукой. Эту процедуру затем повторяют в отношении другой ноздри. Обычно один или два впрыскивания в ноздрю можно производить посредством вышеуказанной процедуры один, два или три раза в сутки, идеально один раз в сутки. Особый интерес представляют интраназальные композиции, подходящие для введения один раз в сутки.

Суспендирующий(ие) агент(ы), если он(и) входят в состав, обычно будут присутствовать в количестве от 0,1 до 5% (мас./мас.), например от 1,5 до 2,4% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции. Примеры фармацевтически приемлемых суспендирующих агентов включают, без ограничения, Avicel® (микрористаллическая целлюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза), натрийкарбоксиметилцеллюлозу, вигум, трагакант, бентонит, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбопол и полиэтиленгликоли.

Композиции для введения в легкие или нос могут содержать один или более эксципиентов и могут быть защищены от заражения микробами или грибами и их роста путем включения в состав одного или более консервантов. Примеры фармацевтически приемлемых антимикробных агентов или консервантов включают, без ограничения, четвертичные аммониевые соединения (например хлорид безалкония, хлорид бензетония, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлорид лауралкония и хлорид миристилпиколиния), ртутные агенты (например нитрат фенилртути, ацетат фенилртути и тимеросал), спиртовые агенты (например хлорбутанол, фенилэтиловый спирт и бензиловый спирт), антибактериальные эфиры (например эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты), хелатирующие агенты, такие как динатрий-эдетат (EDTA), и другие антимикробные агенты, такие как хлоргексидин, хлоркрезол, сорбиновая кислота и ее соли (такие как сорбат калия) и полимиксин. Примеры фармацевтически приемлемых противогрибковых агентов или консервантов включают, без ограничения, бензоат натрия, сорбиновую кислоту, пропионат натрия, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен. Консервант(ы), если он(и) входит(ят) в состав, могут присутствовать в количестве от 0,001 до 1% (мас./мас.), например от 0,015 до 0,5% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции.

Композиции (например те, в которых по меньшей мере одно соединение присутствует в суспензии) могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ, которые способствуют растворению частиц лекарственного средства в водной фазе композиции. Например, количество используемого поверхностно-активного вещества представляет собой количество, которое не вызывает пенообразование во время смешивания. Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ включают жирные спирты, сложные эфиры и простые эфиры, такие как моноолеат полиоксиэтилен(20)-сорбинана (Polysorbate 80), простые эфиры макрогола и полоксамеры. Поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве примерно от 0,01 до 10% (мас./мас.), например от 0,01 до 0,75% (мас./мас.), например примерно 0,5% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции.

Один или более агентов, регулирующих тоничность, могут быть включены в состав композиции для достижения тоничности с жидкостями организма, например жидкостями носовой полости, что приводит к снижению уровней раздражения. Примеры фармацевтически приемлемых агентов, регулирующих тоничность, включают, без ограничения, хлорид натрия, декстрозу, ксилит, хлорид кальция, глюкозу, глицерин и сорбит. Агент, регулирующий тоничность, если он присутствует, может присутствовать в количестве от 0,1 до 10% (мас./мас.), например от 4,5 до 5,5% (мас./мас.), например примерно 5,0% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции.

Композиции по изобретению могут быть забуферены добавлением подходящих буферных агентов, таких как цитрат натрия, лимонная кислота, триметамол, фосфаты, такие как динатрийфосфат (например додекагидрат, гептагидрат, дигидрат и водные формы) или фосфат натрия и их смеси.

Буферный агент, если он присутствует, может присутствовать в количестве от 0,1 до 5% (мас./мас.), например от 1 до 3% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции.

Примеры агентов, маскирующих неприятный вкус, включают сукралозу, сахарозу, сахарин или его соль, фруктозу, декстрозу, глицерин, кукурузный сироп, аспартам, ацесульфам-К, ксилит, сорбит, эритритол, глицирризинат аммония, тауматин, неотам, саннит, ментол, эвкалиптовое масло, камфору, природный корригент, искусственный корригент и их комбинации.

Один или более сорастворителей могут быть включены в состав композиции для увеличения растворимости лекарственного(ых) соединения(й) и/или других эксципиентов. Примеры фармацевтически приемлемых сорастворителей включают, без ограничения, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, этиленгликоль, глицерин, этанол, полиэтиленгликоли (например PEG300 или PEG400) и метанол. В одном воплощении сорастворителем является пропиленгликоль.

Сорастворитель(и), если он(и) присутствует(ют), могут быть включены в состав композиции в ко-

личестве от 0,05 до 30% (мас./мас.), например от 1 до 25% (мас./мас.), например от 1 до 10% (мас./мас.) в расчете на общую массу композиции.

Композиции для ингаляционного введения включают водные, органические или водные/органические смеси, сухие порошковые или кристаллические композиции, вводимые в дыхательные пути с помощью нагнетательного насоса или ингалятора, например с помощью сухих порошковых ингаляторов резервуарного типа, однодозовых сухих порошковых ингаляторов, многодозовых дозирующих сухих порошковых ингаляторов, назальных ингаляторов или аэрозольных ингаляторов под давлением, небулайзеров или инсуффляторов. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для этой цели и могут быть снабжены стандартными эксципиентами, такими как буферные агенты, агенты, модифицирующие тоничность, и т.п. Водные композиции можно также вводить в нос и другие участки дыхательных путей посредством пульверизации. Такие композиции могут представлять собой водные растворы или суспензии или аэрозоли, доставляемые из упаковки под давлением, например из дозирующего ингалятора, с использованием подходящего сжиженного пропеллента.

Композиции для введения местно в нос (например, для лечения ринита) или в легкие включают аэрозольные композиции под давлением и водные композиции, доставляемые в носовые полости нагнетательным насосом. Композиции, которые не находятся под давлением и являются подходящими для введения местно в носовую полость, представляют особый интерес. Подходящие композиции содержат воду в качестве разбавителя или носителя для этой цели. Водные композиции для введения в легкие или нос, могут быть дополнены традиционными эксципиентами, такими как буферные агенты, агенты, модифицирующие тоничность, и т.п. Водные композиции можно также вводить в нос посредством пульверизации.

Жидкостной дозатор обычно может быть использован для доставки жидкостной композиции в носовые полости. Жидкостная композиция может быть водной или неводной, но обычно водной. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть приготовлено(а) в виде суспензии или раствора. Такой жидкостной дозатор может иметь дозировочное сопло или дозировочную насадку, через которую отмеренная доза жидкостной композиции распыляется, когда пользователь нажимает на насосный механизм жидкостного дозатора. Такие жидкостные дозаторы обычно снабжены резервуаром, в котором содержится множество отмеряемых доз жидкостной композиции, причем эти дозы распыляются при последовательных срабатываниях насоса. Альтернативно, жидкостной дозатор для доставки жидкостной композиции в носовые полости может быть сконструирован с ограничением по дозе, например одноразовый дозатор, содержащий однократную дозу. Дозировочное сопло или насадка может иметь конфигурацию, подходящую для введения в ноздри пользователя для распылительного дозирования жидкостной композиции в носовую полость. Жидкостной дозатор вышеупомянутого типа описан и проиллюстрирован в публикации Международной патентной заявки WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). Дозатор имеет корпус, в котором находится выпускающее жидкость устройство с нагнетательным насосом, установленным на контейнере, в котором находится жидкая композиция. Корпус имеет по меньшей мере один приводимый в действие пальцами боковой рычаг, который двигается внутрь относительно корпуса, перемещая контейнер вверх в корпусе посредством эксцентрика и заставляя насос сжимать и нагнетать отмеренную дозу композиции из ствола насоса через назальное сопло корпуса. Особенно предпочтительным жидкостным дозатором является дозатор общего типа, проиллюстрированный на фиг. 30-40 в WO 2005/044354.

Водные композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно также доставлять с помощью насоса, как раскрыто в публикации Международной патентной заявки WO 2007/138084 (Glaxo Group Limited), например как раскрыто со ссылкой на приведенные там фиг. 22-46 или как раскрыто в патентной заявке Великобритании GB 0723418.0 (Glaxo Group Limited), например как раскрыто со ссылкой на приведенные там фиг. 7-32. Насос можно приводить в действие так, как показано на фиг. 1-6 в GB 0723418.0.

Сухие порошковые композиции для местной доставки в легкие ингаляцией могут находиться, например, в капсулах и картриджах, например желатиновых, или в блистерах, например из алюминиевой фольги, для использования в ингаляторе или инсуффляторе. Порошковые смесевые композиции содержат, как правило, порошковую смесь для ингаляции соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и подходящую порошковую основу (носитель/разбавитель/эксципиент), такую как моно-, ди- или полисахариды (например лактоза или крахмал). Сухие порошковые композиции могут также содержать, помимо лекарственного средства и носителя, дополнительный эксципиент (например третий агент, такой как сложный эфир сахара, например октаацетат целлобиозы, стеарат кальция или стеарат магния).

В одном воплощении композиция, подходящая для ингаляционного введения, может находиться во множестве герметично закрытых дозовых контейнеров (например содержащих сухую порошковую композицию), которыми снабжена(ы) упаковка(и) лекарственного средства, вставленная(ые) внутрь подходящего ингаляционного устройства. Контейнеры могут быть разрываемыми, вскрываемыми путем снятия предохранительной пленки или иным образом вскрываемыми каждый в отдельности, и дозы сухой порошковой композиции могут быть введены ингаляцией из мундштука ингаляционного устройства, как

известно в данной области. Упаковка лекарственного средства может иметь различные формы, например форму диска или длинной полоски. Репрезентативными ингаляционными устройствами являются устройства DISKHALER™ и DISKUS™, продаваемые фирмой GlaxoSmithKline.

Сухая порошковая композиция, пригодная для введения ингаляцией, может находиться в виде объемной массы в резервуаре в ингаляционном устройстве, и это устройство снабжено дозирующим механизмом для отмеривания и подачи дозы композиции из резервуара в ингаляционный канал, откуда отмеренную дозу пациент может вдыхать через мундштук устройства. Примерами имеющихся в продаже устройств этого типа являются TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) и CLICK-HALER™ (Innovata).

Еще одним способом доставки ингалируемой сухой порошковой композиции является способ доставки отмеренных доз композиции, находящихся в капсулах (одна доза на капсулу), которые вставляют в ингаляционное устройство, и обычно это делает пациент по мере необходимости. Устройство имеет средства для разрывания, прокалывания или иного вскрытия капсулы, чтобы доза могла поступить в легкие пациента, когда он вдыхает через мундштук устройства. В качестве примеров таких устройств, имеющихся в продаже, могут быть упомянуты ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) и HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Аэрозольные композиции под давлением, подходящие для ингаляции, могут представлять собой либо суспензию, либо раствор и могут содержать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и подходящий пропеллент, такой как фторуглерод или водородсодержащий хлорфторуглерод или их смеси, в частности гидрофторалканы, особенно 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан или их смесь. Аэрозольная композиция возможно может содержать дополнительные эксципиенты, известные в данной области, такие как поверхностно-активные вещества, например олеиновая кислота, лецитин или олигомолочная кислота или их производные, например как описано в WO 94/21229 и WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), и соразтворители, например этанол. Композиции под давлением обычно будут находиться в баллоне (например, алюминиевом баллоне), закрытом клапаном (например, дозирующим клапаном) и вставленном в исполнительный механизм, снабженный мундштуком.

Мази, кремы и гели могут быть приготовлены, например, на водной или масляной основе с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразующего агента и/или растворителя. Такие основы могут включать, например, воду и/или масло, такое как вазелиновое масло или растительное масло, такое как арахисовое масло или касторовое масло, или растворитель, такой как полиэтиленгликоль. Загустители и гелеобразующие агенты, которые могут быть использованы в соответствии с природой основы, включают мягкий парафин, стеарат алюминия, цетостеариловый спирт, полиэтиленгликоли, ланолин, пчелиный воск, производные карбоксиполиметилена и целлюлозы и/или глицерилмоностеарат и/или неионные эмульгаторы.

Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и будут, как правило, содержать также один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов или загустителей.

Порошки для наружного применения могут быть образованы с помощью подходящей порошковой основы, например талька, лактозы или крахмала. Капли могут быть приготовлены на водной или неводной основе, также содержащей один или более диспергирующих агентов, солюбилизующих агентов, суспендирующих агентов или консервантов.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены, например, для трансдермальной доставки путем введения композиции в пластыри или другие устройства (например устройства, содержащие газ под давлением), которые доставляют активный компонент в кожу.

Для трансбуккального введения композиции могут иметь форму таблеток или пастилок, изготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены также в виде суппозиторий, содержащих, например, традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены также для парентерального введения болюсной инъекцией или непрерывной инфузией и могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в виде ампул, флаконов, вливаний небольшого объема или предварительно заполненных шприцев, или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут иметь такие формы, как растворы, суспензии или эмульсии в водных или неводных носителях, и могут содержать технологические агенты, такие как антиокислители, буферные агенты, противомикробные агенты и/или агенты, регулирующие тоничность. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка для разведения перед использованием подходящим носителем, например стерильной, апиrogenной водой. Сухая твердая презентация может быть получена путем асептического заполнения стерильного порошка в индивидуальные стерильные контейнеры или путем асептического заполнения стерильного раствора в каждый контейнер и сублимационной сушки.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены также с вакцинами в качестве адъювантов для модулирования их активности. Такие композиции могут содержать антитело(а) или фрагмент(ы) антитела или антигенный компонент, включая, без ограничения, белок, ДНК, живые или мертвые бактерии и/или вирусы или вирусоподобные частицы, вместе с одним или более компонентами с адъювантной активностью, включая, без ограничения, соли алюминия, масляные и водные эмульсии, белки теплового шока, препараты на основе липида А и производные, гликолипиды, другие агонисты TLR, такие как CpG ДНК или подобные агенты, цитокины, такие как GM-CSF или IL-12 или подобные агенты.

В еще одном аспекте изобретения предложен вакцинный адъювант, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложена также вакцинная композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и антиген или антигенную композицию.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтически активными агентами. Согласно изобретению в дополнительном аспекте предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с по меньшей мере одним другим терапевтически активным агентом.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и другой(ие) терапевтически активный(ые) агент(ы) можно вводить вместе или по отдельности, и при введении по отдельности введение можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке. Количество соединения(й) формулы (I) или его(их) фармацевтически приемлемой соли(ей) и другого(их) терапевтически активного(ых) агента(ов) и относительное время введения будут выбирать для достижения желаемого терапевтического эффекта. Введение комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с другими терапевтическими агентами можно осуществлять параллельно в единой фармацевтической композиции, содержащей оба соединения, или в отдельных фармацевтических композициях, каждая из которых содержит одно из соединений. Альтернативно, комбинацию можно вводить по отдельности последовательно, когда один агент лечения вводят первым, а другой вторым или наоборот. Такое последовательное введение может быть близким по времени или отдаленным по времени.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или более агентами, полезными в предупреждении или лечении вирусных инфекций. Примеры таких агентов включают, без ограничения; ингибиторы полимераз, такие как те, которые раскрыты в WO 2004/037818 A1, а также те, которые раскрыты в WO 2004/037818 и WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, а также те, которые раскрыты в WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US 2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245, и подобные агенты; ингибиторы репликации, такие как ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир, ламивудин и подобные агенты; ингибиторы протеаз, такие как ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, бресанавир, атазанавир, типранавир, палинавир, лазинавир, и ингибиторы протеазы HCV (вирус гепатита C), BILN2061, VX-950, SCH503034 и подобные агенты; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставидин, адефовир, адефовира дипивоксил, фозивудин, тодоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвудитабин и подобные агенты; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (включая агент, имеющий антиоксидантную активность, такой как иммунокал, олтипраз и т.д.), такие как невирапин, делавиридин, эфавиренц, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, TMC-278, TMC-125, этравирин и подобные агенты; ингибиторы проникновения, такие как энфувиртид (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix и подобные агенты; ингибиторы интегразы, такие как L-870,180 и подобные агенты; ингибиторы почкования, такие как PA-344 и PA-457 и подобные агенты; ингибиторы рецепторов хемокинов, такие как викривирок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирок (UK-427,857), TAK449, а также те, которые раскрыты в WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 и WO 2004/054581, и подобные агенты; ингибиторы нейраминидазы, такие как CS-8958, занамивир, оселтамивир, перамивир и подобные агенты; блокаторы ионных каналов, такие как амантадин или римантадин и подобные агенты; и олигонуклеотиды интерферирующей РНК и антисмысловые олигонуклеотиды и такие как ISIS-14803 и подобные агенты; противовирусные агенты неуставленного механизма действия, например те, которые раскрыты в WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, рибавирин и подобные агенты. Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать также в комбинации с одним или более другими агентами, которые могут быть полезны в предупреждении или лечении вирусных инфекций, например иммунных терапиях (например интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы рецепторов цитокинов/хемокинов, агонисты или антагонисты цитокинов и подобные агенты); и терапевтические вакцины, антифибротические агенты, противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды или NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства) и подобные агенты.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в комбинации с

одним или более другими агентами, которые могут быть полезны в предупреждении или лечении аллергического заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, например с антигенной иммунотерапией, антигистаминными средствами, стероидами, NSAID, бронхорасширяющими средствами (например бета 2 агонистами, адренергическими агонистами, антихолинергическими агентами, теофиллином), метотрексатом, модуляторами лейкотриенов и подобными агентами; терапией моноклональными антителами, такими как анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 и подобные агенты; рецепторными терапиями, например энтанерцептом и подобными агентами; антигенными неспецифическими иммунотерапиями (например интерфероном или другими цитокинами/хемокинами, модуляторами рецепторов цитокинов/хемокинов, агонистами или антагонистами цитокинов и подобными агентами, агонистами TLR и подобными агентами).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в комбинации с одним или более другими агентами, которые могут быть полезны в предупреждении или лечении рака, например с химиотерапевтическими средствами, такими как алкилирующие агенты, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, антимиотические агенты, ингибиторы киназ и подобные агенты; терапиями моноклональными антителами, такими как трастузумаб, гемтузумаб и другие подобные агенты; и гормональной терапией, такой как тамоксифен, гoserелин и подобные агенты.

Фармацевтические композиции по изобретению можно применять сами по себе или в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом в других терапевтических областях, например в области желудочно-кишечных заболеваний. Композиции по изобретению можно также применять в комбинации с генной заместительной терапией.

В еще одном аспекте изобретение охватывает комбинацию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с по меньшей мере одним другим терапевтически активным агентом.

Комбинации, упомянутые выше, для удобства могут быть представлены для применения в форме фармацевтической композиции, и поэтому фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, составляют еще один аспект изобретения.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли будет зависеть от целого ряда факторов. Например, вид, возраст и масса тела реципиента, точное состояние, требующее лечения, и его тяжесть, природа композиции и путь введения все являются факторами, которые следует учитывать. В конечном счете, терапевтически эффективное количество будет на усмотрении лечащего врача. Тем не менее, эффективное количество соединения по настоящему изобретению для лечения людей, страдающих уязвимостью, обычно должно находиться в диапазоне от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки. Чаше эффективное количество будет находиться в диапазоне от 0,001 до 10 мг/кг массы тела в сутки. Так, для взрослого человека с массой тела 70 кг в качестве одного примера фактическое количество в сутки обычно будет составлять от 7 до 700 мг. Для интраназального и ингаляционного путей введения типичные дозы для взрослого человека с массой тела 70 кг будут находиться в диапазоне от 0,1 мкг до 1 мг в сутки, например 1, 10 или 100 мкг. Это количество можно вводить однократной дозой в сутки или несколькими (например двумя, тремя, четырьмя, пятью или более) субдозами в сутки, так чтобы общая суточная доза была той же. Эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) может быть определено как пропорциональная часть эффективного количества соединения формулы (I) или как количество непосредственно его фармацевтически приемлемой соли. Подобные дозировки должны быть подходящими для лечения других состояний, упомянутых в данном описании.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить с любой подходящей частотой, например 1-7 раз в неделю. Разумеется, точный режим введения доз будет зависеть от таких факторов, как терапевтическое показание, возраст и состояние пациента, и конкретный выбранный путь введения. В одном аспекте изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в неделю на протяжении периода времени 4-8 недели, например 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных лекарственных формах, содержащих predetermined количество активного ингредиента на стандартную дозу. Такая стандартная доза может содержать в качестве не ограничивающего примера от 0,5 мг до 1 г соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в зависимости от состояния, которое лечат, пути введения и возраста, массы тела и состояния пациента. Предпочтительными композициями стандартных лекарственных форм являются композиции, содержащие суточную дозу или субдозу активного ингредиента, как указано выше, или соответствующую ее долю. Такие фармацевтические композиции могут быть получены любыми способами, известными в области фармации.

Предложен также способ получения такой фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть получены по методологии, описанной ниже, состав-

ляющей дополнительные аспекты данного изобретения.

Аспекты изобретения иллюстрируются приведенными ниже примерами, но никоим образом ими не ограничены.

Аналитическая методология.

¹H ЯМР.

¹H ЯМР спектры регистрировали либо в CDCl₃, либо в DMSO-d₆ на спектрометре либо Bruker DPX 400, либо Bruker Avance DRX, Varian Unity 400, либо JEOL Delta, которые все работают при 400 МГц. Внутренним стандартом служил либо тетраметилсилан, либо остаточный протонированный растворитель при 7,25 м.д. (миллионные доли) для CDCl₃ или 2,50 м.д. для DMSO-d₆.

ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Система А.

Колонка: 50 мм × 2,1 мм в.д. (внутренний диаметр), 1,7 мкм Acquity UPLC BEH C₁₈.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Детектирование в УФ-диапазоне: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: регистрировали на масс-спектрометре в режиме электрораспылительной ионизации с попеременной регистрацией положительных и отрицательных ионов.

Растворители: А: 0,1% об./об. муравьиная кислота в воде.

В: 0,1% об./об. муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:	Время (мин)	А%	В%
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Система В.

Колонка: 50 мм × 2,1 мм в.д., 1,7 мкм Acquity UPLC BEH C₁₈.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура: 40°C.

Детектирование в УФ-диапазоне: от 210 до 350 нм.

Масс-спектр: регистрировали на масс-спектрометре в режиме электрораспылительной ионизации с попеременной регистрацией положительных и отрицательных ионов.

Растворители: А: 10 mM бикарбонат аммония в воде, доведенный до pH 10 раствором аммиака;

В: ацетонитрил

Градиент:	Время (мин)	А%	В%
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

Масс-направленная автоматизированная препаративная ВЭЖХ (MDAP).

Масс-направленную автоматизированную препаративную ВЭЖХ выполняли в условиях, приведенных ниже. УФ-детектирование представляло собой усредненный сигнал длиной волны от 210 до 350 нм, и масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре в режиме электрораспылительной ионизации с попеременной регистрацией положительных и отрицательных ионов.

Метод А.

Метод А осуществляли на колонке Sunfire C₁₈ (обычно 150 мм × 30 мм в.д., диаметр насадки 5 мкм) при температуре окружающей среды. Использовали следующие растворители:

А = 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в воде;

В = 0,1% об./об. раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Метод В.

Метод В осуществляли на колонке XBridge C₁₈ (обычно 100 мм × 30 мм в.д., диаметр насадки 5 мкм) при температуре окружающей среды. Использовали следующие растворители:

А = 10 mM водный бикарбонат аммония, доведенный до pH 10 раствором аммиака;

В = ацетонитрил.

Метод С.

Метод С осуществляли на колонке Sunfire C₁₈ (обычно 150 мм × 30 мм в.д., диаметр насадки 5 мкм) при температуре окружающей среды. Использовали следующие растворители:

А = 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в воде;

В = 0,1% об./об. раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Сокращения

Ниже приведен список, в котором даны определения некоторых сокращений, использованных в данном документе. Следует иметь в виду, что этот список не является исчерпывающим, но значение тех сокращений, которые не приведены ниже, будут очевидны специалистам в данной области.

DCM	дихлорметан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DME	1,2-диметоксиэтан
THF	тетрагидрофуран
EtOA	этилацетат
MeOH	метанол
EtOH	этанол
MeCN	ацетонитрил
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
MDAP	масс-направленная автоматизированная препаративная ВЭЖХ
SPE	твердофазная экстракция
MeOH	метанол
TBME	<i>tert</i> -бутил-метилловый эфир
TFA	трифторуксусная кислота
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин

Реакционные промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1. Этил-3-пентанидамидамо-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорид.

Раствор хлористого водорода в диоксане (12 мл, 4М, 48 ммоль) по каплям добавляли в суспензию этил-3-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (2,04 г, 10,7 ммоль) (J. Org. Chem. 1999, 64(22), 8411) в валеронитриле (30 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали фильтрованием и промывали TBME. Указанное в заголовке соединения было получено в виде не совсем белого твердого вещества (2,19 г). Дополнительную порцию TBME добавляли в фильтрат и смесь повторно фильтровали, осадок промывали TBME и сушили с получением дополнительной порции указанного в заголовке соединения (0,275 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.22 (br. s., 1H) 10.88 (s, 1H) 9.39 (br. S., 1H) 8.25 (br. s., 1H) 7.09 (t, J=2.9 Гц, 1H) 6.19 (t, J=2.5 Гц, 1H) 4.23 (q, J=7.0 Гц, 2H) 2.52-2.60 (m, 2H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.34-1.47 (m, 2H) 1.27 (t, J=7.2 Гц, 3H) 0.94 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 2. 2-Бутил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-он.

Раствор гидроксида натрия (1,44 г, 35,9 ммоль) в воде (7 мл) добавляли в раствор этил-3-пентанидамидамо-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (2,46 г, 8,99 ммоль) в этаноле (30 мл). Полученную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение в сумме 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до pH 6,5 водной лимонной кислотой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,69 г).

ЖХ/МС (Система В): t_{RET} = 0,66 мин; MH⁺ 192.

Промежуточное соединение 3. 2-Бутил-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Оксихлорид фосфора (20 мл, 21,46 ммоль) добавляли к 2-бутил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-ону (1,69 г). Полученную смесь нагревали при 100°C. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали на лед. Водную фазу обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (5М) до pH 7. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,69 г).

ЖХ/МС (Система В): t_{RET} = 0,90 мин; MH⁺ 210, 212.

Промежуточное соединение 4. 2-Бутил-4-хлор-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

N-Йодсукцинимид (2,09 г, 9,29 ммоль) добавляли порциями в перемешиваемый раствор 2-бутил-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,69 г, 8,06 ммоль) в THF (35 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли TBME (50 мл), затем промывали водным раствором тиосульфата натрия (50 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Образец растворяли в

дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента 0-100% дихлорметана-циклогексан за 30 мин, затем градиента 0-100% ТВМЕ-циклогексан, затем 0-20% метанола за 15 мин. Соответствующие фракции идентифицировали методом ЖХ-МС, затем объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,2 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,14$ мин; $\text{MH}^+ 336, 338$.

Промежуточное соединение 5. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-4-хлор-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Гидрид натрия (0,338 г, 60% в масле, 14,08 ммоль) добавляли порциями в перемешиваемый раствор 4-хлор-7-йод-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (2,19 г, 6,53 ммоль) в DMF (30 мл), охлажденный в ледяной бане. Через 30 мин добавляли бензил-хлорметиловый эфир (1,13 мл, 1,278 г, 8,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния (100 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 30 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,82 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,49$ мин; $\text{MH}^+ 456, 458$.

Промежуточное соединение 6. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-4-хлор-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (1 г, 2,2 ммоль) суспендировали в 2-пропанол (5 мл) и 35%-ном (0,88) растворе аммиака (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 90 мин в микроволновом реакторе Biotage Initiator. В реакционную смесь дополнительно добавляли 1 мл 35%-ного (0,88) раствора аммиака. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 90 мин в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением бледно-желтого масла. Это масло растворяли в минимальном объеме 20%-ного метанола в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента 0-100% этилацетата в циклогексане за 80 мин. Фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (768 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ мин; $\text{MH}^+ 437$.

Промежуточное соединение 7. 2-(Этоксиметил)-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-он.

Перемешиваемую смесь 3-амино-2-этоксикарбонилпиррола гидрохлорида (2,23 г, 11,70 ммоль) и 2-этоксинацетимида (2,086 г, 15,21 ммоль) в орто-ксилоле (20 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 23 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления большей части орто-ксилола и получили образец, который содержал указанное в заголовке соединение (3,8 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,52$ мин; $\text{MH}^+ 194$.

Промежуточное соединение 8. 4-Хлор-2-(этоксиметил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Оксихлорид фосфора (21,81 мл, 234 ммоль) добавляли к неочищенному образцу 2-(этоксиметил)-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-она (2,26 г). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем осторожно выливали на лед. Смесь обрабатывали водным раствором гидроксида натрия (5М) до pH 7. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением 920 мг оранжевого масла. Этот неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (колонок 100 г Si) с использованием градиента 0-100% EtOAc/циклогексан за 60 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (501 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,67$ мин; $\text{MH}^+ 212, 214$.

Промежуточное соединение 9. 4-Хлор-2-(этоксиметил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 4 из 4-хлор-2-(этоксиметил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,85$ мин; $\text{MH}^+ 338, 340$.

Промежуточное соединение 10. 5-((Бензилокси)метил)-4-хлор-2-(этоксиметил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 5 из 4-хлор-2-(этоксиметил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,27$ мин; $\text{MH}^+ 458, 460$.

Промежуточное соединение 11. 5-((Бензилокси)метил)-2-(этоксиметил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-4-хлор-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (1,2 г, 2,55 ммоль) суспендировали в изопропанол (4 мл) и добавляли 0,88 аммиак (4,24 мл, 77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Добавляли дополнительную порцию 0,88 аммиака (4,24 мл, 77 ммоль) и реакционную смесь пе-

ремешивали при 120°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе Biotage Initiator. В реакционную смесь добавляли дополнительную порцию 0,88 аммиака (4,24 мл, 77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Реакционную смесь упаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (колонок 100 г Si) с использованием градиента 0-50% EtOAc/циклогексан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (634 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,24$ мин; $\text{MH}^+ 451$.

Промежуточное соединение 12. Этил-3-(3-метоксипропанидамино)-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорид.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 1 из этил-3-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида и 3-метоксипропаннитрила.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12.23 (br. s, 1H) 10.99 (br. s, 1H) 9.48 (br. s, 1H) 8.35 (br. s, 1H) 7.05-7.13 (m, 1H) 6.15-6.20 (m, 1H) 4.23 (q, $J=7.0$ Гц, 2H) 3.73 (t, $J=6.3$ Гц, 2H) 3.32 (s, 3H) 2.84 (t, $J=6.27$ Гц, 2H) 1.27 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 13. 2-(2-Метоксиэтил)-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-он.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 2 из этил-3-(3-метоксипропанидамино)-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,48$ мин; $\text{MH}^+ 194$.

Промежуточное соединение 14. 4-Хлор-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 3 из 2-(2-метоксиэтил)-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5)-она.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,62$ мин; $\text{MH}^+ 212, 214$.

Промежуточное соединение 15. 4-Хлор-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

N-Йодсукцинимид (892 мг, 3,97 ммоль) порциями добавляли в перемешиваемый раствор 4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (730 мг, 3,45 ммоль) в тетрагидрофуране (THF) (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ТВМЕ (50 мл), затем промывали водным раствором тиосульфата натрия (50 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органическую фазу сушили и фильтровали, используя гидрофобную фритту и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,17 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,81$ мин; $\text{MH}^+ 338, 340$.

Промежуточное соединение 16. 5-((Бензилокси)метил)-4-хлор-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В перемешиваемую суспензию гидрида натрия 60 мас.% в минеральном масле (0,180 г, 4,51 ммоль) в водном тетрагидрофуране (8 мл) при 0°C добавляли раствор 4-хлор-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,17 г, 3,47 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) по каплям за 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего добавляли раствор бензилхлорметилового эфира (0,504 мл, 3,64 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли и промывали рассолом (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения (1,57 г). Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния (70 г) с использованием градиента 0-50% этилацетата-циклогексан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (985 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,23$ мин; $\text{MH}^+ 458, 460$.

Промежуточное соединение 17. 5-((Бензилокси)метил)-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

К твердому 5-((бензилокси)метил)-4-хлор-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидину (555 мг, 1,213 ммоль) добавляли изопропанол (3 мл) и аммиак 880 (0,75 мл, 13,56 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали в Biotage Initiator, используя установку очень высокого начального поглощения, до 150°C в течение 1 ч. В реакционную смесь снова добавляли аммиак 880 (0,75 мл, 13,56 ммоль) и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали в Biotage Initiator, используя установку очень высокого начального поглощения, до 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и разделяли. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом (25 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния (Si) (50 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (349 мг).

(Система В): $t_{\text{RET}} = 0,99$ мин; $\text{MH}^+ 439$.

Промежуточное соединение 18. Этил-5-метил-3-пентанидамино-1Н-пиррол-2-карбоксилата гид-

рохлорид.

Хлористый водород в диоксане (4М, 308 мл, 1,2 моль) по каплям добавляли к этил-3-амино-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилату (38,3 г, 228 ммоль) (J. Med. Chem. 2008, 51, 68) в валеронитриле (383 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию кислоты (160 мл, 0,64 моль) и смесь нагревали при 55°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток суспендировали в ТВМЕ (1200 мл) в течение 30 мин, затем твердое вещество отфильтровывали и промывали ТВМЕ и сушили. Указанное в заголовке соединение было получено в виде коричневого твердого вещества (58,9 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. включает 11.90 (br. s, 1H) 11.09 (s, 1H) 9.52 (br. s, 1H) 8.14 (br. s, 1H) 5.82 (br. s, 1H) 4.12 (q, J=7.1 Гц, 2 H) 3.48 (br. s, 1H) 2.14 (s, 3H) 1.51-1.70 (m, 2 H) 1.05-1.40 (m, 6 H) 0.84 (t, J=7.1 Гц, 3 H).

Промежуточное соединение 19. 2-Бутил-6-метил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-он.

Водный раствор гидроксида натрия (6М, 138 мл) по каплям добавляли в раствор этил-5-метил-3-пентанимидамино-1Н-пиррол-2-карбоксилата (58,9 г, 0,2 моль) в этаноле (550 мл), охлажденный в ледяной бане. Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (700 мл) и pH доводили до pH 6,5, используя водную лимонную кислоту (2М). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин, затем фильтровали и твердое вещество промывали водой. Это вещество сушили в вакуумном термостате при 50°C с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. включает 11.60 (s, 1H) 11.53 (s, 1H) 5.91 (s, 1H) 2.33-2.50 (m, 2H) 2.19 (s, 3H) 1.45-1.60 (m, 2H) 1.10-1.26 (m, 2H) 0.70-0.84 (m, 3H).

Промежуточное соединение 20. 2-Бутил-4-хлор-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Оксихлорид фосфора (42,8 мл, 70,4 г, 0,459 моль) по каплям добавляли в раствор 2-бутил-6-метил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-она (37,5 г, 0,183 моль) в ацетонитриле (750 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры по каплям добавляли дополнительную порцию оксихлорида фосфора (42,8 мл, 70,4 г, 0,459 моль) и нагревание продолжали в течение еще 3,5 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли дополнительную порцию оксихлорида фосфора (42,8 мл, 70,4 г, 0,459 моль) и нагревание продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при температуре дефлегмации в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем концентрировали. Остаток охлаждали в ледяной бане и осторожно добавляли ледяную воду (650 мл). pH доводили до 8, используя водный раствор гидроксида калия и затем смесь перемешивали в течение 45 мин. Смесь распределяли между дихлорметаном (1000 мл) и водой (1000 мл). Водный слой и твердое вещество экстрагировали дихлорметаном (2 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и фильтровали через слой нейтрального оксида алюминия. Фильтрат концентрировали до желтого масла и добавляли затравочный кристалл и гексан. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (15,5 г).

ЖХ/МС (Система А): t_{RET} = 0,81 мин; MH⁺ 224/226.

Промежуточное соединение 21. 2-Бутил-4-хлор-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 4 из 2-бутил-4-хлор-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): t_{RET} = 1,20 мин; MH⁺ 350, 352.

Промежуточное соединение 22. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-4-хлор-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 5 из 2-бутил-4-хлор-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): t_{RET} = 1,54 мин; MH⁺ 470, 472.

Промежуточное соединение 23. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 6 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-4-хлор-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): t_{RET} = 1,24 мин; MH⁺ 451.

Промежуточное соединение 24. 2-Бутил-4-хлор-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В перемешиваемую суспензию гидрида натрия 60 мас.%, в минеральном масле (0,248 г, 6,20 ммоль) в водном THF (20 мл) при 0°C добавляли раствор 2-бутил-4-хлор-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,3 г, 3,87 ммоль) в THF (20 мл) по каплям за 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего добавляли раствор (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (0,720 мл, 4,07 ммоль) в THF (10 мл) по каплям за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов, затем гасили водой. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический

слой отделяли и промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г) в виде красного масла.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,65$ мин; $\text{MH}^+ 466$.

Промежуточное соединение 25. 2-Бутил-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 17 из 2-бутил-4-хлор-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,38$ мин; $\text{MH}^+ 447$.

Промежуточное соединение 26. 1-(Гекс-5-ин-1-ил)пиперидин.

Раствор 6-хлоргекс-1-ина (5 мл, 41,3 ммоль), пиперидина (4,08 мл, 41,3 ммоль) и гидрокарбоната натрия (4,16 г, 49,5 ммоль) в DMF (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между диэтиловым эфиром (150 мл) и водой (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного образца указанного в заголовке соединения (3,74 г). К этому неочищенному продукту добавляли оксалиновую кислоту (2,161 г, 24 ммоль). Полученное в результате твердое вещество подвергали перекристаллизации из этанола, собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением соли 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина с оксалиновой кислотой (4,66 г). Это твердое вещество распределяли между диэтиловым эфиром (150 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органический слой отделяли и сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,93 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2.31-2.52 (m, 6H) 2.18-2.26 (m, 2H) 1.92-1.96 (m, 1H) 1.40-1.72 (m, 10H).

Промежуточное соединение 27. 1-(Пент-4-ин-1-ил)пиперидин.

Смесь пиперидина (11,6 мл, 117 ммоль), 5-хлор-1-пентина (13,8 мл, 129 ммоль) и гидрокарбоната натрия (11,84 г, 141 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере аргона нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной ледяной водой, затем экстрагировали этилацетатом. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (100 мл), насыщенным рассолом (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде оранжевой жидкости. Неочищенный продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 10% метанолом в DCM. Указанное в заголовке соединение было получено в виде красной жидкости (5,05 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2.30-2.50 (m, 6H) 2.15-2.30 (m, 2H) 1.90-1.99 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 4 H) 1.33-1.48 (m, 2H).

Промежуточное соединение 28. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В дегазированный раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (217 мг, 0,497 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (3,5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (19 мг, 0,1 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (38,4 мг, 0,055 ммоль) и в конце триэтиламин (0,124 мл, 0,895 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин и затем добавляли раствор 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина (132 мг, 0,796 ммоль) в водном дегазированном N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 40 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением темно-красного масла. Это масло распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты пропускали через гидрофобную фритту и упаривали в вакууме с получением темно-красного масла. Это масло растворяли в смеси MeOH:DMSO (1:1) (5×1 мл) и очищали методом MDAP (Метод В). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (161 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,26$ мин; $\text{MH}^+ 474$.

Промежуточное соединение 29. 2-Бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В дегазированный перемешиваемый раствор 2-бутил-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (400 мг, 0,896 ммоль), йодида меди(I) (34 мг, 0,179 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (63 мг, 0,090 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли раствор 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина (193 мг, 1,165 ммоль) и триэтиламина (0,186 мл, 1,344 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (3 мл) по каплям за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевой смолы. Образец растворяли в дихлорметане и очищали на картридже с диоксидом кремния

(Si) (50 г) с использованием градиента 0-10% метанола-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (87 мг).

ЖХ/МС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,71$ мин; $\text{MH}^+ 484$.

Промежуточное соединение 30. 2-Бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Раствор 2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (87 мг, 0,180 ммоль) в этаноле (8 мл) и уксусной кислоте (1 мл) гидрировали, используя H-cube (параметры: 60°C, полностью H_2 , скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между DCM (20 мл) и 2н. водным раствором гидроксида натрия (20 мл). Органический слой отделяли и сушили, используя гидрофобную фритту, после чего концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50 мг).

ЖХ/МС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,86$ мин; $\text{MH}^+ 488$.

Промежуточное соединение 31. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В дегазированный раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (175 мг, 0,401 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (3 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (15 мг, 0,079 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (31 мг, 0,044 ммоль) и в конце триэтиламин (0,1 мл, 0,722 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин и затем добавляли раствор 1-(пент-4-ин-1-ил)пиперидина (97 мг, 0,642 ммоль) в водном дегазированном N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 40 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением темно-желтого масла. Это масло распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты пропускали через гидрофобную фритту и упаривали в вакууме с получением темно-желтого масла. Это масло растворяли в смеси MeOH:DMSO (1:1) (4 × 1 мл) и очищали методом MDAP (Метод В). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (73 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,26$ мин; $\text{MH}^+ 460$.

Промежуточное соединение 32. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 26 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина и 1-(бут-3-ин-1-ил)пиперидина (Eur J. Med. Chem. 2009, 44(10), 4098).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,11$ мин; $\text{MH}^+ 446$.

Промежуточное соединение 33. 5-((Бензилокси)метил)-2-(этоксиметил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 26 из 5-((бензилокси)метил)-4-хлор-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидина и 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,16$ мин; $\text{MH}^+ 476$.

Промежуточное соединение 34. 5-((Бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В дегазированный раствор 5-((бензилокси)метил)-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (264 мг, 0,602 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (7 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (22,94 мг, 0,120 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (42,3 мг, 0,060 ммоль) и в конце триэтиламин (0,125 мл, 0,904 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин и затем добавляли раствор 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина (129 мг, 0,783 ммоль) в водном дегазированном N,N-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидин (129 мг, 0,783 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением коричневого масла. Это масло распределяли между водой (25 мл) и дихлорметаном (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через гидрофобную фритту и упаривали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния (50 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата в циклогексане за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (102 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,08$ мин; $\text{MH}^+ 476$.

Промежуточное соединение 35. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В дегазированный раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (215 мг, 0,477 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (4 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли йодид меди(I) (19 мг, 0,100 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (36,9 мг, 0,053 ммоль) и в конце триэтиламин (0,119 мл, 0,859 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин и затем добавляли раствор 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина (126 мг, 0,764 ммоль) в водном дегазированном N,N-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1,5 ч. Добавляли йодид меди(I) (19 мг, 0,100 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (36,9 мг, 0,053 ммоль) и 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидин (126 мг, 0,764 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением темно-красного масла. Это масло распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли и водный слой рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты пропускали через гидрофобную фритту и упаривали в вакууме с получением темно-красного масла. Неочищенный продукт очищали методом MDAР (Метод В). Фракции, которые содержали продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (134 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,33$ мин; $\text{MH}^+ 488$.

Промежуточное соединение 36. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 28 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 1-(бут-3-ин-1-ил)пиперидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,29$ мин; $\text{MH}^+ 460$.

Промежуточное соединение 37. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В дегазированную суспензию 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (2,768 г, 6,34 ммоль), йодида меди(I) (0,242 г, 1,269 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,445 г, 0,634 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли раствор 5-хлорпент-1-ина (0,781 г, 7,61 ммоль) и триэтиламина (1,231 мл, 8,88 ммоль) в водном N,N-диметилформамиде (20 мл) по каплям в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное коричневое масло распределяли между водой (500 мл) и этилацетатом (500 мл). Органический слой отделяли и водный слой рекстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (400 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния (Si) (2×100 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением красного масла. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 80 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,13 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,29$ мин; $\text{MH}^+ 411, 413$.

Промежуточное соединение 38. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,365 ммоль) и триэтиламина (0,061 мл, 0,438 ммоль) в водном ацетонитриле (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли пирролидин (0,033 мл, 0,402 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, затем при 60°C в течение 2,5 ч. Нагревание при 80°C продолжали в течение 16 ч. Снова добавляли пирролидин (0,033 мл, 0,402 ммоль) и триэтиламин (0,061 мл, 0,438 ммоль) и нагревание при 80°C продолжали в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и сушили (гидрофобная фритта), после чего концентрировали в вакууме. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на аминопропил (NH_2)-функционализированном диоксиде кремния с использованием градиента 0-100% этилацетата-дихлорметан за 20 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (95 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,23$ мин; $\text{MH}^+ 446$.

Промежуточное соединение 39. 6-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-ин-1-ол.

К твердому 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амину (1,2 г, 2,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,193 г, 0,275 ммоль) и йодид меди(I) (0,105 г, 0,550 ммоль). Этот раствор перемешивали и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем реакционную смесь помещали в атмосферу азота. По каплям добавляли раствор гекс-5-ин-1-ола (0,405 г, 4,13 ммоль) и триэтиламин (0,575 мл, 4,13 ммоль) в N,N-

диметилформамиде (5 мл) за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. По каплям добавляли дополнительно гекс-5-ин-1-ол (0,1 г, 1,02 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) за 5 мин и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 60°C и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали в вакууме до вязкого коричневого масла (2,00 г). Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на аминопропил-функционализированном диоксиде кремния (110 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан, затем градиента 0-20% метанола-этилацетат за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли, упаривали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром и сушили с получением клейкого не совсем белого твердого вещества (699 мг). Образец загружали в дихлорметан и повторно очищали хроматографией на диоксиде кремния (Si) (50 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-дихлорметан градиент за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (505 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,04$ мин; $\text{MH}^+ 407$.

Промежуточное соединение 40. 6-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-иналь.

Смесь 6-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-ин-1-ола (505 мг, 1,242 ммоль), N-оксида N-метилморфолина (218 мг, 1,863 ммоль), порошкообразных молекулярных сит 4Å и перрутената тетрапропиламмония (21,83 мг, 0,062 ммоль) помещали в атмосферу азота и добавляли водный дихлорметан (18 мл) и водный ацетонитрил (2 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 60°C. Остаток растворяли в дихлорметане, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением черной смолы (678 мг). Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на картридже с диоксидом кремния (50 г) с использованием градиента 0-10% метанола-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением желтой смолы с черными пятнами (399 мг). Образец растворяли в дихлорметане и повторно очищали на диоксиде кремния (50 г) с использованием градиента 0-10% метанола-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (227 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,11$ мин; $\text{MH}^+ 405$.

Промежуточное соединение 41. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Суспензию 6-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-иналя (117 мг, 0,289 ммоль) и молекулярных сит 4Å в водном дихлорметане (7 мл) помещали в атмосферу азота и добавляли пирролидин (0,048 мл, 0,578 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (61,3 мг, 0,289 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Добавляли дополнительное количество пирролидина (0,025 мл, 0,301 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (80 мг, 0,377 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре промывали DCM. Растворитель удаляли в вакууме и остаток снова растворяли в DCM (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл), слои разделяли и водный слой реэкстрагировали DCM (20 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением желтой смолы. Образец растворяли в дихлорметане и очищали на аминопропил-функционализированном диоксиде кремния (10 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан, затем 0-20% метанола за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (55 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,17$ мин; $\text{MH}^+ 460$.

Промежуточное соединение 42. 2-Пентил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-он.

Суспензию этил-3-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилата гидрохлорида (3 г, 15,74 ммоль), гексаннитрила (30 г, 309 ммоль) и 4М соляной кислоты в диоксане (20 мл, 80 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, при этом образовывался осадок. В реакционную смесь добавляли 4М соляную кислоту в диоксане (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, затем разбавляли ТВМЕ (300 мл) и полученную суспензию фильтровали. Твердый остаток на фильтре промывали ТВМЕ (150 мл) и диэтиловым эфиром (150 мл) и сушили в вакууме с получением бежевого твердого вещества (4,4 г). Это твердое вещество растворяли в этаноле (45 мл) и обрабатывали раствором гидроксида натрия (2,52 г, 62,9 ммоль) в воде (10 мл), затем смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционный растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в

воде (200 мл), pH довели до 4 твердой лимонной кислотой и смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением клейкого бежевого твердого вещества. Это твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и полученную суспензию фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,884 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,72$ мин; $\text{MH}^+ 206$.

Промежуточное соединение 43. 4-Хлор-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Перемешиваемую суспензию 2-пентил-3Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4(5Н)-она (1,88 г, 9,16 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (20 мл, 215 ммоль) нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Полученную смолу растворяли в DCM (100 мл), промывали водой (100 мл) и сушили (гидрофобная фритта), после чего концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на картридже с диоксидом кремния (50 г) с использованием градиента 0-25% MeOH:TBME за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Его растирали с диэтиловым эфиром (приблизительно 100 мл), полученную суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,04 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,99$ мин; $\text{MH}^+ 224, 226$.

Промежуточное соединение 44. 4-Хлор-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 15 из 4-хлор-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,21$ мин; $\text{MH}^+ 350, 352$.

Промежуточное соединение 45. 5-((Бензилокси)метил)-4-хлор-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В перемешиваемую суспензию гидроксида натрия 60 мас.% в минеральном масле (0,167 г, 4,17 ммоль) в водном THF (15 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор 4-хлор-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,268 г, 3,63 ммоль) в водном THF (10 мл) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин, затем добавляли раствор ((хлорметокси)метил)бензола (0,653 г, 4,17 ммоль) в водном THF (10 мл) по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 60 мин. В реакционную смесь снова добавляли гидрид натрия 60 мас.%, в минеральном масле (30 мг, 0,75 ммоль) и перемешивание при температуре окружающей среды продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (120 мл) и этилацетатом (120 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой реэкстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Образец растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на картридже с диоксидом кремния (100 г) с использованием градиента 0-50% этилацетата-циклогексан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,478 г).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,51$ мин; $\text{MH}^+ 470, 472$.

Промежуточное соединение 46. 5-((Бензилокси)метил)-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 17 из 5-((бензилокси)метил)-4-хлор-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,26$ мин; $\text{MH}^+ 451$.

Промежуточное соединение 47. 5-((Бензилокси)метил)-2-пентил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 29 из 5-((бензилокси)метил)-7-йод-2-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 1-(гекс-5-ин-1-ил)пиперидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,30$ мин; $\text{MH}^+ 488$.

Промежуточное соединение 48. 7-(5-(Азепан-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 38 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и азепана.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,27$ мин; $\text{MH}^+ 474$.

Промежуточное соединение 49. 4-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бут-3-ин-1-ол.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 39 из 5-((бензилокси)метил)-2-(этоксиметил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и бут-3-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,07$ мин; $\text{MH}^+ 393$.

Промежуточное соединение 50. 4-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-

пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бутан-1-ол.

Профильтрованный раствор 4-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бут-3-ин-1-ола (853 мг, 2,173 ммоль) в этаноле (80 мл) гидрировали, используя H-cube (параметры: 20°C, полностью H₂, скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Раствор снова гидрировали в H-cube (параметры: 20°C, полностью H₂, скорость потока 1 мл/мин) с использованием нового 10%-ного Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на картридже с диоксидом кремния (100 г) с использованием градиента 0-25% метанола-дихлорметан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (543 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,83$ мин; MH^+ 397.

Промежуточное соединение 51. 4-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бутаналь.

В перемешиваемую суспензию 4-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бутан-1-ола (230 мг, 0,580 ммоль), N-оксида 4-метилморфолина (82 мг, 0,696 ммоль) и порошкообразных молекулярных сит 4Å в смеси водного дихлорметана (10 мл) и водного ацетонитрила (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли перрутат тетрапропиламмония (22 мг, 0,063 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (водяная баня 20°C). Полученный остаток суспендировали в DCM (10 мл) и фильтровали через слой целита. Полученный раствор концентрировали в вакууме и снова растворяли в дихлорметане и очищали хроматографией на картридже с диоксидом кремния (20 г) с использованием градиента 0-10% метанола-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (114 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,13$ мин; MH^+ 395.

Промежуточное соединение 52. 7-(4-(Азепан-1-ил)бутил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Суспензию 4-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бутаналь (68 мг, 0,172 ммоль) и молекулярных сит 4Å в водном дихлорметане (5 мл) помещали в атмосферу азота и добавляли азепан (0,039 мл, 0,345 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73,1 мг, 0,345 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре промывали DCM, затем метанолом. Растворитель удаляли в вакууме и остаток снова растворяли в DCM (50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), слои разделяли и водный слой реэкстрагировали DCM (25 мл), затем смесью 3:1 CHCl₃:IPA (40 мл). Объединенные органические слои сушили, используя MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением не совсем белой смолы (180 мг). Образец загружали в дихлорметан и очищали хроматографией на аминопропил-функционализированном картридже (11 г) с использованием градиента 0-25% метанола-дихлорметан за 30 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (42 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,36$ мин; MH^+ 478.

Промежуточное соединение 53. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 28 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина и 6-хлоргекс-1-ина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,33$ мин; MH^+ 439, 441.

Промежуточное соединение 54. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (160 мг, 0,364 ммоль) и триэтиламина (0,152 мл, 1,093 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли пирролидин (0,090 мл, 1,093 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество пирролидина (0,045 мл, 0,547 ммоль) и триэтиламина (0,075 мл, 0,539 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 60°C и остаток распределяли между DCM (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой реэкстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжево-коричневого твердого вещества (184 мг). Образец загружали в дихлорметан и очищали хроматографией на аминопропил-функционализированном картридже (NH₂) (10 г) с использованием градиента 0-50% этилацетата-дихлорметан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой смолы (157 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,18$ мин; MH^+ 474.

Промежуточное соединение 55. 6-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-ин-1-ол.

К твердому 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амину (500 мг, 1,110 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (78 мг, 0,111 ммоль) и йодид меди(I) (42,3 мг, 0,222 ммоль). Раствор перемешивали и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем реакционную смесь помещали в атмосферу азота. Добавляли раствор гекс-5-ин-1-ола (163 мг, 1,665 ммоль) и триэтиламина (0,232 мл, 1,665 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (40 мг, 0,0569 ммоль) и йодида меди(I) (20 мг, 0,105 ммоль) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, затем помещали в атмосферу азота. Добавляли раствор гекс-5-ин-1-ола (80 мг, 0,817 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,711 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение еще 2,5 ч, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 20 ч (для удобства) и нагревали до 50°C в течение последних 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 60°C и остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл) и смесью 3:1 CHCl₃:IPA (40 мл). Объединенные органические слои сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением вязкого коричневого масла (1,06 г). Образец загружали в дихлорметан и очищали хроматографией на аминпропил-функционализированном картридже (NH₂) (70 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-дихлорметан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли, упаривали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (195 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,07$ мин; MH^+ 421.

Промежуточное соединение 56. 6-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-иналь.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 40 из 6-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,16$ мин; MH^+ 419.

Промежуточное соединение 57. 7-(6-(Азетидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 41 из 6-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)гекс-5-иналя и азетидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,17$ мин; MH^+ 460.

Промежуточное соединение 58. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 28 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 6-хлорпент-1-ина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,29$ мин; MH^+ 425, 427.

Промежуточное соединение 59. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и пирролидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,17$ мин; MH^+ 460.

Промежуточное соединение 60. 5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ол.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 39 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и пент-4-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,05$ мин; MH^+ 393.

Промежуточное соединение 61. 5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналь.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 40 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,08$ мин; MH^+ 391.

Промежуточное соединение 62. 7-(5-(Азетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 41 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя и азетидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,17$ мин; MH^+ 432.

Промежуточное соединение 63. 5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ол.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 55 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и пент-4-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,03$ мин; $\text{MH}^+ 407$.

Промежуточное соединение 64. 5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналь.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 40 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,09$ мин; $\text{MH}^+ 405$.

Промежуточное соединение 65. 7-(5-(Азетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 41 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя и азетидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,14$ мин; $\text{MH}^+ 446$.

Промежуточное соединение 66. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 52 из 4-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)бутанала и пирролидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ мин; $\text{MH}^+ 450$.

Промежуточное соединение 67. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемую суспензию 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,365 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (86 мг, 0,548 ммоль) в водном ацетонитриле (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли триэтиламин (0,153 мл, 1,095 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator (поглощение нормальное) до 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь снова герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator (поглощение нормальное) до 170°C в течение 60 мин. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество 4,4-дифторпиперидина гидрохлорида (86 мг, 0,548 ммоль) и триэтиламина (0,153 мл, 1,095 ммоль) и реакционную смесь снова герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator (поглощение нормальное) до 150°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали в вакууме, после чего растворяли в DCM и очищали хроматографией на аминопропил-функционализированном диоксиде кремния (11 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата:DCM за 20 мин. Вещество элюировалось впереди растворителя и поэтому его не собирали. Отходящий поток концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (77 мг).

ЖХ/МС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,62$ мин; $\text{MH}^+ 496$.

Промежуточное соединение 68. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 4-фторпиперидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,24$ мин; $\text{MH}^+ 478$.

Промежуточное соединение 69. 5-((Бензилокси)метил)-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 37 из 5-((бензилокси)метил)-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 5-хлорпент-1-ина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,11$ мин; $\text{MH}^+ 413, 415$.

Промежуточное соединение 70. 5-((Бензилокси)метил)-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 4-фторпиперидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,07$ мин; $\text{MH}^+ 480$.

Промежуточное соединение 71. 1-(5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ил)пиперидин-4-ол.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и пиперидин-4-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,04$ мин; $\text{MH}^+ 476$.

Промежуточное соединение 72. (R)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-

((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и (R)-(-)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,18$ мин; $\text{MH}^+ 464$.

Промежуточное соединение 73. (S)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и (S)-(-)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,18$ мин; $\text{MH}^+ 464$.

Промежуточное соединение 74. (R)-5-((Бензилокси)метил)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и (R)-(-)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,02$ мин; $\text{MH}^+ 466$.

Промежуточное соединение 75. (S)-5-((Бензилокси)метил)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и (S)-(-)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,02$ мин; $\text{MH}^+ 466$.

Промежуточное соединение 76. (S)-1-(5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ил)пирролидин-3-ол.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 41 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя и (S)-3-пирролидинола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,04$ мин; $\text{MH}^+ 462$.

Промежуточное соединение 77. 1-(5-(4-Амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ил)азетидин-3-ол.

Смесь 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя (150 мг, 0,384 ммоль), 3-гидроксиазетидина гидрохлорида (84 мг, 0,768 ммоль) и триэтиламина (0,107 мл, 0,768 ммоль) в водном дихлорметане (DCM) (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли молекулярные сита. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (163 мг, 0,768 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и добавляли воду. Фазы разделяли, водную фазу нейтрализовали 2М водным раствором NaOH и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO (1 мл) и очищали методом MDAP (Метод А). Фракции, которые содержали продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (68 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,99$ мин; $\text{MH}^+ 448$.

Промежуточное соединение 78. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 37 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 6-хлоргекс-1-ина. Продукт очищали в две стадии: сначала хроматографией на диоксиде кремния с использованием градиента 0-50% этилацетата-дихлорметан за 60 мин, затем очисткой на аминопропил-функционализированном (NH_2) картридже (110 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 40 мин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,29$ мин; $\text{MH}^+ 425, 427$.

Промежуточное соединение 79. 5-((Бензилокси)метил)-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 37 из 5-((бензилокси)метил)-7-йод-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и 6-хлоргекс-1-ина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,14$ мин; $\text{MH}^+ 427, 429$.

Промежуточное соединение 80. 7-(6-(Азепан-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и азепана, но с нагреванием при 80°C в течение 72 ч и очисткой на диоксиде кремния с использованием градиента 0-25% метанола-DCM за 40 мин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,10$ мин; $\text{MH}^+ 490$.

Промежуточное соединение 81. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В суспензию 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

мидин-4-амина (435 мг, 1,024 ммоль) и 4-фторпиперидина гидрохлорида (367 мг, 2,63 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли триэтиламин (0,856 мл, 6,14 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 88 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением коричневого твердого вещества, которое распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Этот неочищенный продукт очищали последовательной хроматографией на аминопропил-функционализированном (NH₂) картридже с использованием сначала градиента 0-50% этилацетата-циклогексан, затем градиента 0-100% трет-бутил-метилового эфира (TBME)-циклогексан и в конце 0-10% метанола-дихлорметан. После окончательной очистки методом MDAP (Метод В) получили указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (50 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,24$ мин; $\text{MH}^+ 492$.

Промежуточное соединение 82. (R)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 54 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина и (R)-(-)-3-фторпирролидина гидрохлорида, но с нагреванием при 60°C в течение 88 ч и очисткой на аминопропил-функционализированном (NH₂) картридже с использованием градиента 0-50% этилацетата-циклогексан.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,20$ мин; $\text{MH}^+ 478$.

Промежуточное соединение 83. (S)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 82 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина и (S)-(+)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,20$ мин; $\text{MH}^+ 478$.

Промежуточное соединение 84. (S)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (200 мг, 0,487 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли триэтиламин (0,204 мл, 1,460 ммоль) и (S)-2-метилпирролидин (0,149 мл, 1,460 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 72 ч, еще добавляли (S)-2-метилпирролидин (0,05 мл, 0,49 ммоль) и триэтиламин (0,068 мл, 0,49 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли и сушили (гидрофобная фритта), после чего концентрировали в вакууме с получением красного масла. Это вещество растворяли в дихлорметане и очищали на аминопропил-функционализированном картридже (11 г) с использованием градиента 0-50% этилацетата-циклогексан за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое затвердевало (142 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,15$ мин; $\text{MH}^+ 460$.

Промежуточное соединение 85. (R)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 84 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина и (R)-2-метилпирролидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,12$ мин; $\text{MH}^+ 460$.

Промежуточное соединение 86. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-метилазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемую суспензию 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя (90 мг, 0,230 ммоль) и молекулярных сит 4Å в водном DCM (4 мл) в атмосфере азота добавляли раствор 3-метилазетидина гидрохлорида (28 мг, 0,260 ммоль) и триэтиламина (0,04 мл, 0,287 ммоль) в водном DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (98 мг, 0,461 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Это вещество растворяли в дихлорметане и очищали на картридже с аминопропил-функционализированным диоксидом кремния (11 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 30 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (33 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ мин; $\text{MH}^+ 446$.

Промежуточное соединение 87. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 86 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя и 3-фторазетидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,12$ мин; MH^+ 450.

Промежуточное соединение 88. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-хлоргекс-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (160 мг, 0,364 ммоль) и триэтиламина (0,152 мл, 1,093 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли пирролидин (0,090 мл, 1,093 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, еще добавляли пирролидин (0,045 мл, 0,547 ммоль) и триэтиламин (0,075 мл, 0,539 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме при 60°C и остаток распределяли между DCM (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой рекстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением оранжево-коричневого твердого вещества. Это вещество загружали в дихлорметан и очищали на аминопропил-функционализированном (NH_2) картридже (10 г) с использованием градиента 0-50% этилацетата-DCM за 40 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой смолы (157 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,18$ мин; MH^+ 474.

Промежуточное соединение 89. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (140 мг, 0,329 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли триэтиламин (0,276 мл, 1,977 ммоль) и 4-фторпиперидина гидрохлорид (138 мг, 0,988 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч, снова добавляли 4-фторпиперидина гидрохлорид (50 мг, 0,36 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль) и нагревание при 60°C продолжали в течение 20 ч. Снова добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли и сушили (гидрофобная фритта), затем концентрировали в вакууме до красного масла. Это вещество растворяли в дихлорметане и очищали на картридже с аминопропил-функционализированным диоксидом кремния (11 г) с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 30 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы (85 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,24$ мин; MH^+ 492.

Промежуточное соединение 90. (S)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

В перемешиваемый раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (334 мг, 0,786 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли триэтиламин (0,657 мл, 4,72 ммоль) и (S)-3-фторпирролидина гидрохлорид (296 мг, 2,358 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 52 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между DCM (40 мл) и водой (40 мл) и органический слой отделяли. Водный слой рекстрагировали DCM (50 мл) и органические экстракты объединяли, сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали в вакууме с получением желтого масла (534 мг). Этот неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и наносили на аминопропил-функционализированный (NH_2) картридж (50 г) и элюировали с использованием градиента 0-100% этилацетата-циклогексан за 60 мин. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (265,7 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ мин; MH^+ 478.

Промежуточное соединение 91. (R)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 89 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина и (R)-3-фторпирролидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,20$ мин; MH^+ 478.

Промежуточное соединение 92. 5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 86 из 5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)пент-4-иналя и 3-фторазетидина гидрохлорида.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,16$ мин; MH^+ 464.

Промежуточное соединение 93. 5-((Бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

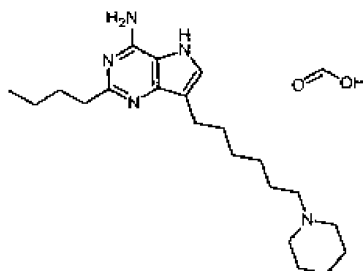
Это соединение было получено аналогично промежуточному соединению 89 из 5-

((бензилокси)метил)-7-(5-хлорпент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и пирролидина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,01$ мин; MH^+ 448.

Примеры получения соединений

Пример 1. 2-Бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин формиат



Способ А.

Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (157 мг, 0,331 ммоль) в этаноле (15 мл) пропускали через Н-cube (параметры: 20°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин и 10%-ный палладий на углеводе CatCart30 в качестве катализатора). Новый картридж с 10%-ным палладием на углеводе CatCart30 вставляли в Н-cube и раствор снова пропускали через Н-cube (параметры: 40°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин). Этот процесс повторяли еще дважды с использованием нового картриджа и идентичных параметров в каждом случае. Раствор упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в DMSO (7 × 1 мл) и очищали методом MDAP (Метод А). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (66 мг).

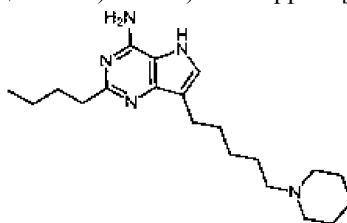
ЖХ/МС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,50$ мин; MH^+ 358.

Способ В.

Смесь 2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,103 ммоль), этилендиамина (11 мкл, 0,163 ммоль) и 1М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (310 мкл, 0,310 ммоль) нагревали до 70°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO (1 мл) и очищали методом MDAP (Метод А). Растворитель сушили в потоке азота в продувочном аппарате Radleys с получением указанного в заголовке соединения (23 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,03$ мин; MH^+ 358.

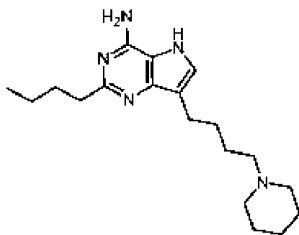
Пример 2. 2-Бутил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (70 мг, 0,152 ммоль) в этаноле (20 мл) фильтровали и пропускали через Н-cube (параметры: 20°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин и 10%-ный палладий на углеводе CatCart30 в качестве катализатора). Новый картридж с 10%-ным палладием на углеводе CatCart30 вставляли в Н-cube и раствор снова пропускали через Н-cube (параметры: 45°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин). Этот процесс повторяли с использованием нового CatCart каждый раз, затем раствор упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в смеси MeOH:DMSO (1:1) (1 мл) и очищали методом MDAP (Метод А). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4,8 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,94$ мин; MH^+ 344.

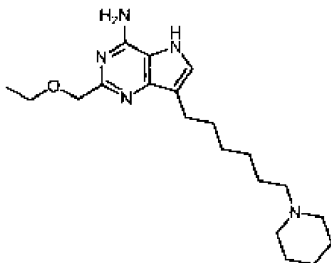
Пример 3. 2-Бутил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (95 мг, 0,213 ммоль) в этаноле (20 мл) пропускали через H-cube (параметры: 20°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин и 10%-ный палладий на углероде CatCart30 в качестве катализатора). Новый картридж с 10%-ным палладием на углероде CatCart30 вставляли в H-cube и раствор снова пропускали через H-cube (параметры: 45°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин). Этот процесс повторяли еще дважды с использованием нового CatCart каждый раз. Раствор упаривали в вакууме с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в смеси MeOH:DMSO (1:1) (1 мл) и очищали методом MDAP (Метод В). Соответствующую фракцию упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,43 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,90$ мин; $\text{MH}^+ 330$.

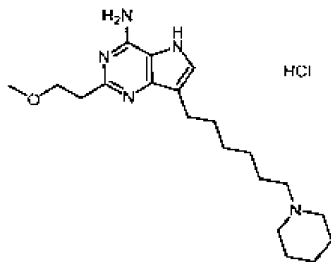
Пример 4. 2-(Этоксиметил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-(этоксиметил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,296 мл, 0,296 ммоль) в метаноле (15 мл) пропускали через H-cube (параметры: 45°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин и 10%-ный палладий на углероде CatCart30 в качестве катализатора). Раствор снова прогоняли через H-cube (те же параметры), затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 50:50 DMSO/MeOH (2 мл) и очищали методом MDAP (Метод В). Фракции, которые содержали продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (41 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,87$ мин; $\text{MH}^+ 360$.

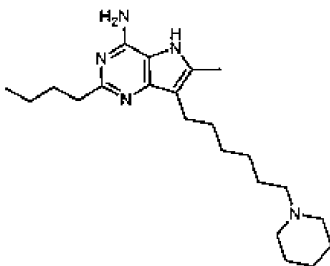
Пример 5. 2-(2-Метоксиэтил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (95,5 мг, 0,201 ммоль) в метаноле (15 мл) гидрировали, используя H-Cube (параметры: 60°C, полностью H_2 , скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Метанол удаляли в вакууме с получением белого твердого вещества. Образец растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO (1 мл) и очищали методом MDAP (Метод А). Растворитель высушивали в потоке азота в продувочном аппарате Radleys с получением формиатной соли (31 мг). Добавляли 4М HCl в диоксане и продукт сушили в потоке азота в продувочном аппарате Radleys с получением указанного в заголовке соединения (34 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,84$ мин; $\text{MH}^+ 360$.

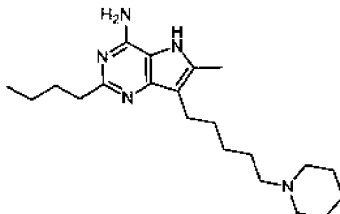
Пример 6. 2-Бутил-6-метил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,275 мл, 0,275 ммоль) в метаноле (15 мл) пропускали через H-cube (параметры: 40°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин и 10%-ный палладий на углеводе CatCart30 в качестве катализатора). Раствор снова прогоняли через H-cube (те же параметры), затем упаривали в вакууме с получением бледно-коричневого масла (35 мг). Соединение растворяли в 1 мл смеси 50:50 DMSO/MeOH и неочищенный продукт очищали методом МДАР (Метод В). Фракции, которые содержали продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,08$ мин; $\text{MH}^+ 372$.

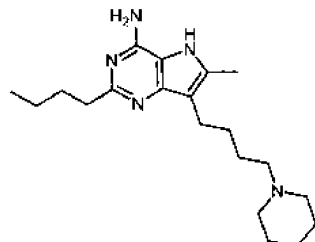
Пример 7. 2-Бутил-6-метил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 3 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,02$ мин; $\text{MH}^+ 358$.

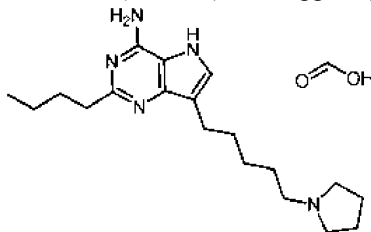
Пример 8. 2-Бутил-6-метил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 4 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,98$ мин; $\text{MH}^+ 344$.

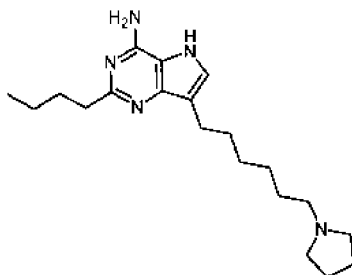
Пример 9. 2-Бутил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина формиат



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (90 мг, 0,202 ммоль) в этаноле (10 мл) гидрировали, используя H-cube (параметры: 60°C, полностью H_2 , скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь снова пропускали через H-cube, используя идентичные условия. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси 1:1 MeOH:DMSO (1 мл) и очищали методом МДАР (Метод А). Растворитель высушивали в потоке азота в продувочном аппарате Radleys с получением указанного в заголовке соединения в виде белой смолы (16 мг).

ЖХ/МС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,44$ мин; $\text{MH}^+ 330$.

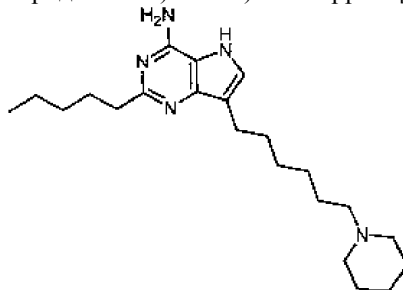
Пример 10. 2-Бутил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Раствор 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (55 мг, 0,120 ммоль) в этаноле (4,5 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) гидрировали, используя Н-cube (параметры: 60°C, полностью H₂, скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 60°C с получением бесцветного масла (45 мг). Образец растворяли в смеси 1:1 DMF:DMSO (1 мл) и очищали методом МДАР (Метод В). Большую часть растворителя упаривали в вакууме при 60°C, а остальную часть удаляли в продувочном аппарате Radleys при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,93$ мин; MH^+ 342.

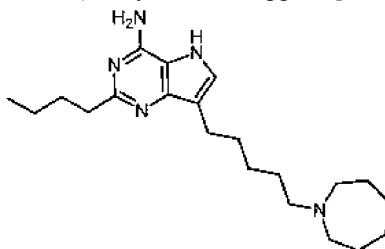
Пример 11. 2-Пентил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-пентил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,17$ мин; MH^+ 372.

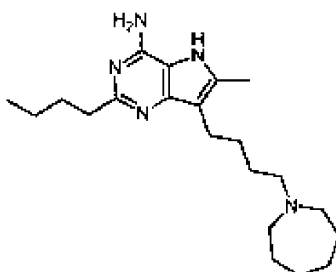
Пример 12. 7-(5-(Азепан-1-ил)пентил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(5-(азепан-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,89$ мин; MH^+ 358.

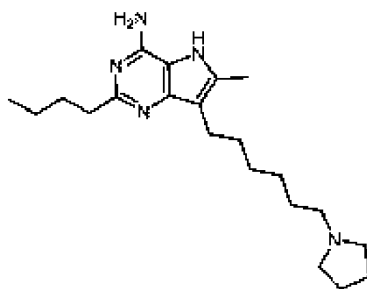
Пример 13. 7-(4-(Азепан-1-ил)бутил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



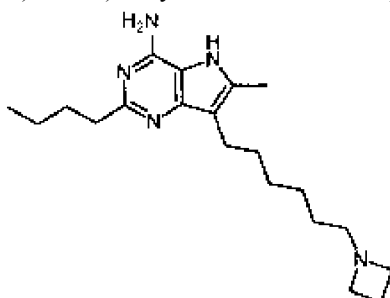
Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(4-(азепан-1-ил)бутил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,93$ мин; MH^+ 358.

Пример 14. 2-Бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



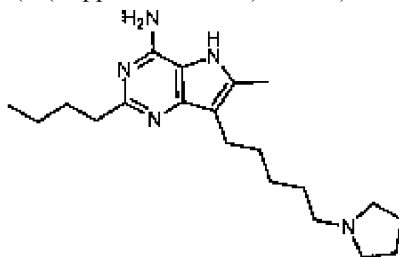
Пример 15. 7-(6-(Азетидин-1-ил)гексил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(6-(азетидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,96$ мин; MH^+ 342.

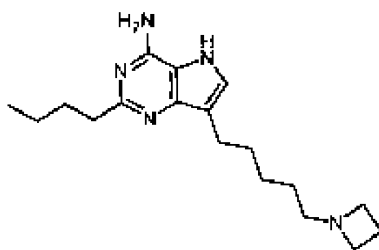
Пример 16. 2-Бутил-6-метил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,89$ мин; MH^+ 344.

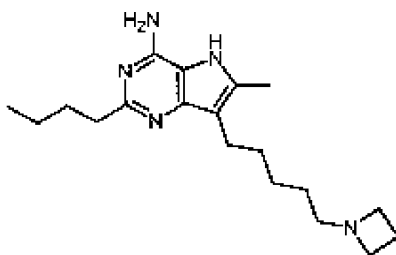
Пример 17. 7-(5-(Азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(5-(азетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,89$ мин; MH^+ 316.

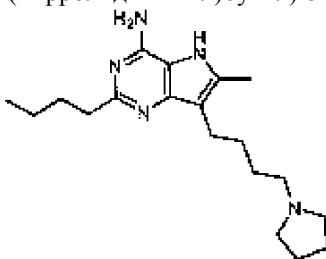
Пример 18. 7-(5-(Азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(5-(азетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,82$ мин; $\text{MH}^+ 330$.

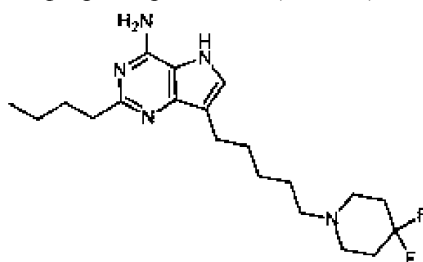
Пример 19. 2-Бутил-6-метил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,00$ мин; $\text{MH}^+ 330$.

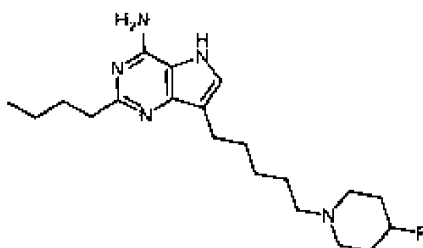
Пример 20. 2-Бутил-7-(5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,06$ мин; $\text{MH}^+ 380$.

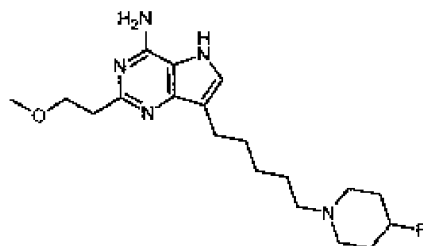
Пример 21. 2-Бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



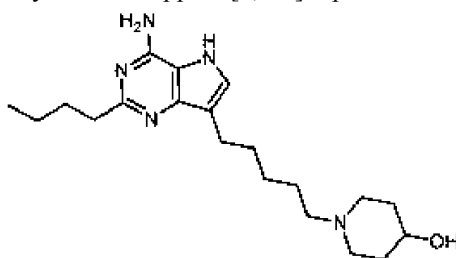
Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,00$ мин; $\text{MH}^+ 362$.

Пример 22. 7-(5-(4-Фторпиперидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



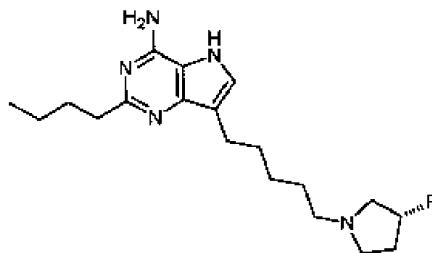
Пример 23. 1-(5-(4-Амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)пиперидин-4-ол



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 1-(5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ил)пиперидин-4-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,75$ мин; $\text{MH}^+ 360$.

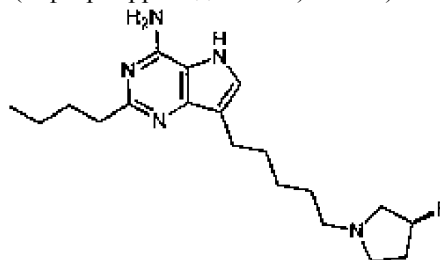
Пример 24. (R)-2-Бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (R)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,93$ мин; $\text{MH}^+ 348$.

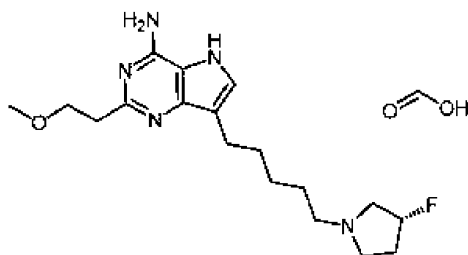
Пример 25. (S)-2-Бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (S)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,93$ мин; $\text{MH}^+ 348$.

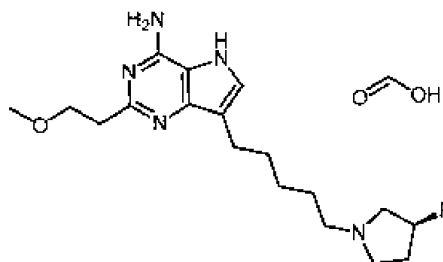
Пример 26. (R)-7-(5-(3-Фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина формиат



Раствор неочищенного (R)-5-((бензилокси)метил)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (278 мг, 0,597 ммоль) в этаноле (25 мл) и уксусной кислоте (2,5 мл) гидрировали, используя H-cube (параметры: 60°C, полностью H_2 , скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Вещество прогоняли через H-cube 3 раза. Неочищенное вещество растворяли в смеси DMSO/MeOH (3 мл) и образец (1 мл) очищали методом МДАР (Метод А). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (31,3 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,75$ мин; $\text{MH}^+ 350$.

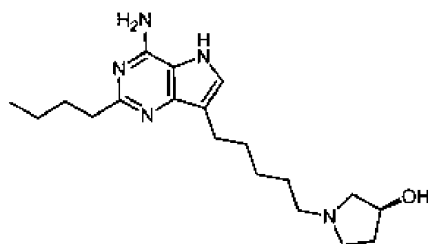
Пример 27. (S)-7-(5-(3-Фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина формиат



Это соединение было получено аналогично соединению примера 26 из (S)-5-((бензилокси)метил)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,73$ мин; $\text{MH}^+ 350$.

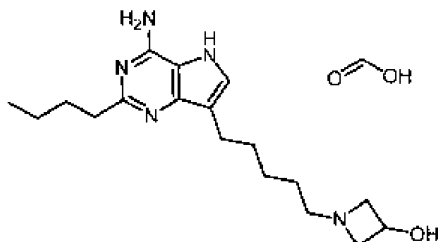
Пример 28. (S)-5-(4-Амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)пирролидин-3-ол



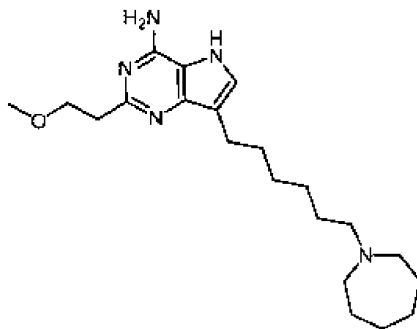
Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (S)-1-(5-(4-амино-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пент-4-ин-1-ил)пирролидин-3-ола.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,77$ мин; MH^+ 348.

Пример 29. 1-(5-(4-Амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)азетидин-3-ола формиат



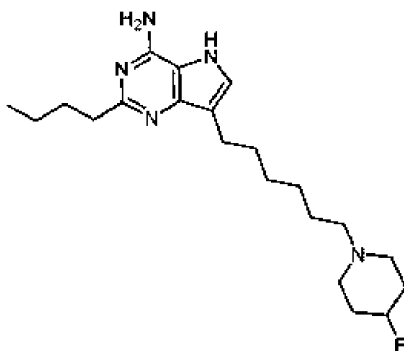
Пример 30. 7-(6-(Азепан-1-ил)гексил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 7-(6-(азепан-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5-((бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,82$ мин; MH^+ 374.

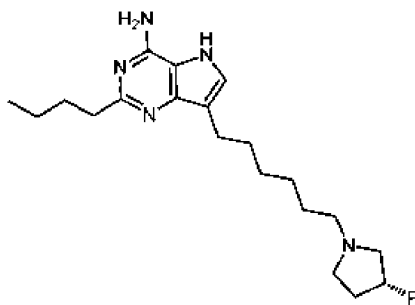
Пример 31. 2-Бутил-7-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,00$ мин; MH^+ 376.

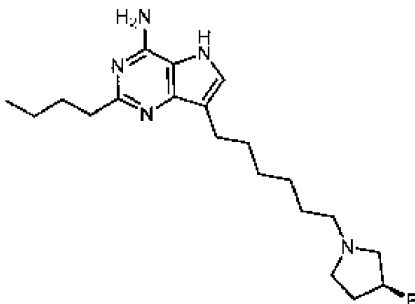
Пример 32. (R)-2-Бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (R)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин, но используя картриджи с 5%-ным Pd/C CatCart 30 и дважды прогоняя через H-cube.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,96$ мин; $\text{MH}^+ 362$.

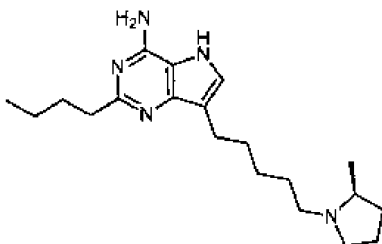
Пример 33. (S)-2-Бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 32 из (S)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,95$ мин; $\text{MH}^+ 362$.

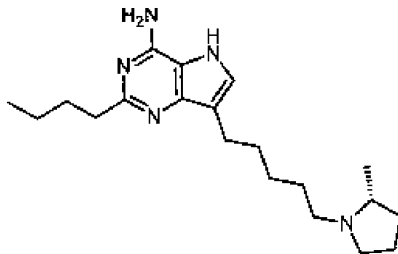
Пример 34. (S)-2-Бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (S)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,86$ мин; $\text{MH}^+ 344$.

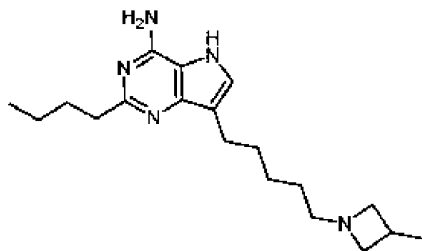
Пример 35. (R)-2-Бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 34 из (R)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин, но пропуская дважды через H-cube и используя такой же картридж с 10%-ным Pd/C CatCart 30.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,85$ мин; $\text{MH}^+ 344$.

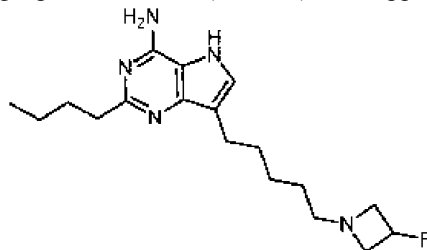
Пример 36. 2-Бутил-7-(5-(3-метилазетидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-метилазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,90$ мин; $\text{MH}^+ 330$.

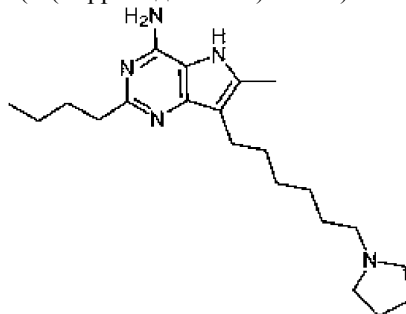
Пример 37. 2-Бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 35 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,89$ мин; $\text{MH}^+ 334$.

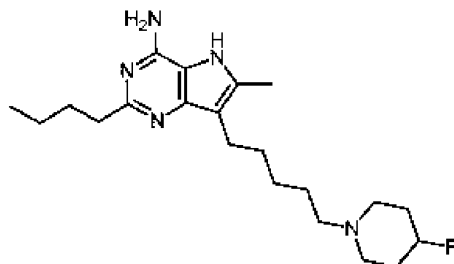
Пример 38. 2-Бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 35 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гекс-1-ин-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,94$ мин; $\text{MH}^+ 358$.

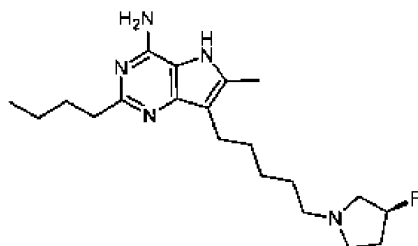
Пример 39. 2-Бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина, но в этом случае продукт, полученный в результате MDAP, растворяли в DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали смесью 1:1 этилацетат-хлороформ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (гидрофобная фритта) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,01$ мин; $\text{MH}^+ 376$.

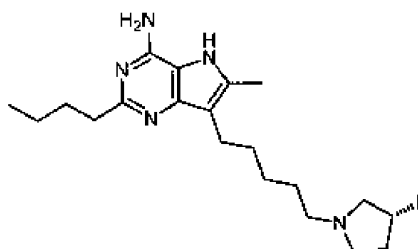
Пример 40. (S)-2-Бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



(S)-5-((Бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (265,7 мг, 0,556 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и уксусной кислоте (3 мл) и гидрировали, используя H-cube (параметры: 60°C, полностью водород, скорость потока 1 мл/мин) и 10%-ный Pd/C CatCart 30 в качестве катализатора. Смесь пропускали через H-cube второй раз, а затем метанол упаривали и неочищенное вещество очищали методом МДАР (Метод В). Соответствующие фракции объединяли и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (116 мг).

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,92$ мин; $\text{MH}^+ 362$.

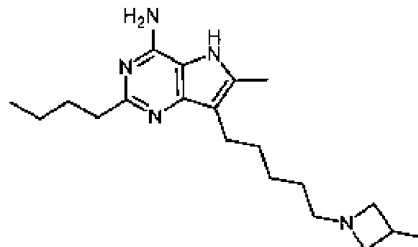
Пример 41. (R)-2-Бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из (R)-5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,96$ мин; $\text{MH}^+ 362$.

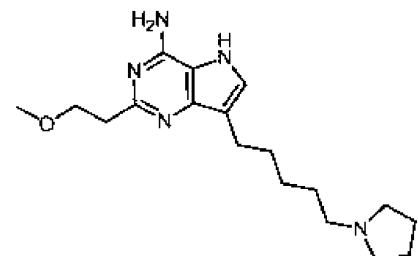
Пример 42. 2-Бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,91$ мин; $\text{MH}^+ 348$.

Пример 43. 2-(2-Метоксиэтил)-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин



Это соединение было получено аналогично соединению примера 10 из 5-((бензилокси)метил)-2-(2-метоксиэтил)-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

ЖХ/МС (Система В): $t_{\text{RET}} = 0,70$ мин; $\text{MH}^+ 332$.

Оценка биологической активности.

Соединения по изобретению тестировали в отношении биологической активности *in vitro* в соответствии с описанным ниже анализом.

Анализ на индуцирование интерферона- α и TNF- α с использованием свежей цельной крови челове-

ка (WB).

Подготовка соединений.

Соединения подготавливали в 100× требуемой концентрации в DMSO в микротитровальных планшетах с плоским дном в объеме 1,5 мкл. Лунки столбцов 1-10 содержали 1 из 4 последовательное разведение тестируемого соединения. На каждом планшете содержалось последовательное разведение агониста TLR7/8 резиквиода в качестве стандарта и лунки столбца 11 содержали 1,5 мкл 200 мкМ резиквиода (что дает 2 мкМ конечную концентрацию, используемую для определения приблизительного максимального ответа на резиквиод). Каждое соединение анализировали в двух повторах для каждого донора.

Инкубирование и анализы на интерферон- α и TNF- α .

Образцы крови от трех доноров-людей собирали в гепарин натрия (10 ед./мл). 150 мкл цельной крови дозировали в лунки столбцов 1-11 аналитических планшетов, содержащих 1,5 мкл тестируемого соединения или стандарта в DMSO. Планшеты помещали в инкубатор на ночь (37°C, 95% воздуха, 5% CO₂). После инкубирования в течение ночи планшеты вынимали из инкубатора и встряхивали на орбитальном шейкере в течение приблизительно 1 мин. 100 мкл 0,9%-ного физиологического раствора добавляли в каждую лунку и планшеты снова встряхивали на орбитальном шейкере. Планшеты затем центрифугировали (2500 об/мин, 10 мин), после чего извлекали образец плазмы, используя Biomek FX, и анализировали его в отношении как IFN- α , так и TNF- α , используя платформу для электрохемилюминисцентного анализа MSD (MesoScale Discovery). Анализ IFN- α проводили аналогично описанному выше. Анализ TNF- α проводили согласно инструкциям к набору (каталожный номер K111BHV).

Высвободившийся цитокин выражали в процентах от контрольного 2 мкМ резиквиода (лунки столбца 11). Этот процент наносили на график против концентрации соединения и pEC₅₀ для ответа определяли путем аппроксимации кривой методом наименьших квадратов. Для IFN- α ответов выбирали, как правило, 4-параметрическую логистическую модель. Для TNF- α ответов, если получали четкий максимальный ответ (т.е. в ответе наблюдалось вполне определенное плато), то обычно использовали 4-параметрическую модель. Если верхняя асимптота кривой четко не определялась, то аппроксимацию кривой обычно ограничивали максимальным ответом 100% (т.е. ответом на 2 мкМ резиквиода) или ответом на наивысшую протестированную концентрацию, если он был больше, чем ответ на резиквиод. Некоторые кривые имели куполообразную форму для одного или обоих цитокинов и данные для цитокинов на нисходящем наклоне куполообразного ответа (т.е. концентрации выше концентраций, дающих максимальный ответ) обычно исключали из аппроксимации, обычно за исключением концентрации непосредственно выше пика ответа. Таким образом, аппроксимация кривых фокусировалась на восходящем наклоне кривой доза-ответ.

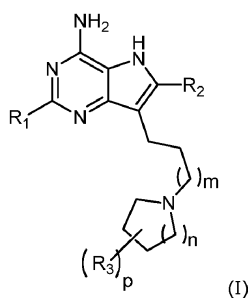
Результаты.

Соединения примеров 1-43 имели среднее значение pEC₅₀ для IFN- α $\geq 5,3$.

Соединения примеров 1-43 имели среднее значение pEC₅₀ для TNF- α $\leq 5,3$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль



где R₁ представляет собой n-C₄₋₆алкил или C₁₋₂алкоксиC₁₋₂алкил-;

R₂ представляет собой водород или метил;

каждый R₃ представляет собой гидрокси, галоген или n-C₁₋₃алкил;

m означает целое число, имеющее значение от 2 до 4;

n означает целое число, имеющее значение от 0 до 3;

p означает целое число, имеющее значение от 0 до 2.

2. Соединение по п.1 или его соль, где R₁ представляет собой n-бутил.

3. Соединение по п.1 или его соль, где R₁ представляет собой этоксиметил.

4. Соединение по п.1 или его соль, где R₁ представляет собой 2-метоксиэтил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, где R₂ представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, где R₂ представляет собой метил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, где m означает целое число, имеющее значение 2,

3 или 4.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его соль, где n означает целое число, имеющее значение 1 или 2.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его соль, где p означает 0.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его соль, где R₃ представляет собой гидроксильную или галогенную.

11. Соединение по любому из пп.1-8 или его соль, где p означает 1 и R₃ представляет собой гидроксильную или фторную.

12. Соединение по любому из пп.1-8 или его соль, где p означает 2 и R₃ представляет собой фторную.

13. Соединение по п.1, или его соль, выбранное из группы, состоящей из

2-бутил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(4-(пиперидин-1-ил)бутил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-(этоксиметил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-(2-метоксиэтил)-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(5-(пиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

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

2-бутил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-пентил-7-(6-(пиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

7-(5-(азепан-1-ил)пентил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

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

2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

7-(6-(азетидин-1-ил)гексил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

7-(5-(азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

7-(5-(азетидин-1-ил)пентил)-2-бутил-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

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

2-бутил-7-(5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

1-(5-(4-амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)пиперидин-4-ол;

(R)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(S)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(R)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

амин;

(S)-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(S)-1-(5-(4-амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)пирролидин-3-ол;

1-(5-(4-амино-2-бутил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пентил)азетидин-3-ол;

7-(6-(азепан-1-ил)гексил)-2-(2-метоксиэтил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(6-(4-фторпиперидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(R)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(S)-2-бутил-7-(6-(3-фторпирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(S)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(R)-2-бутил-7-(5-(2-метилпирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(3-метилазетидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-6-метил-7-(6-(пирролидин-1-ил)гексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(4-фторпиперидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(S)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

(R)-2-бутил-7-(5-(3-фторпирролидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин;

2-бутил-7-(5-(3-фторазетидин-1-ил)пентил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин и

2-(2-метоксиэтил)-7-(5-(пирролидин-1-ил)пентил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин.

14. Соединение по любому из пп.1-13 в форме фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение по любому из пп.1-13 в форме свободного основания.

16. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью индукторов человеческого интерферона IFN α и содержащая соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

17. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического агента, обладающего активностью индукторов человеческого интерферона IFN α .

18. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении аллергических заболеваний.

19. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении аллергического ринита.

20. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении астмы.

21. Применение соединения по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения аллергических заболеваний.

