

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032487

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28

(21) Номер заявки
201692201

(22) Дата подачи заявки
2015.04.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

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

(31) 61/987,314

(32) 2014.05.01

(33) US

(43) 2017.08.31

(86) PCT/US2015/028285

(87) WO 2015/168279 2015.11.05

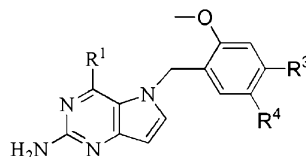
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(56) WO-A1-2014056953

(72) Изобретатель:
Коргес Алекс, Хоффман Тимоти, Ли
Йонгкай, У Том Яо-Хсианг, Чжан
Сяююэ (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, которые являются агонистами toll-подобного рецептора 7 (TLR7), фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, а также к способам применения таких соединений для лечения заболеваний или нарушений, связанных с активностью TLR7



Формула (I),

где R¹, R³ и R⁴ имеют значения, указанные в описании.

B1

032487

032487

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям, которые являются агонистами toll-подобного рецептора 7 (TLR7), композициям, содержащим такие соединения, и к способам применения таких соединений.

Уровень техники

Раннее обнаружение специфических классов патогенов проводится посредством врожденной иммунной системы с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRRs). Обнаруживаемые патогены включают вирусы, бактерии, простейшие и грибы, и все они конститутивно экспрессируют набор классоспецифических стойких по отношению к мутациям молекул, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs). Эти молекулярные маркеры могут состоять из белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот или их комбинаций и могут быть расположены внутри или снаружи. Примеры PAMPs включают бактериальные углеводы (липополисахарид или LPS, маннозу), нуклеиновые кислоты (бактериальные или вирусные ДНК или РНК), пептидогликаны и липотейхоевые кислоты (от грамположительных бактерий), N-формилметионин, липопротеины и грибковые глюканы.

Паттерн-распознающие рецепторы развивались для использования преимуществ трех особенностей PAMP. Во-первых, конститутивная экспрессия позволяет хозяину обнаруживать патоген независимо от стадии его жизненного цикла. Во-вторых, PAMPs являются классоспецифическими, что позволяет хозяину различать патогены и тем самым регулировать свой ответ. В-третьих, стойкость по отношению к мутациям позволяет хозяину распознавать патоген независимо от его конкретного штамма.

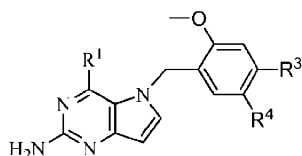
Паттерн-распознающие рецепторы участвуют не только в распознавании патогенов по их PAMPs. После связывания паттерн-распознающие рецепторы склонны образовывать кластеры, рекрутировать в комплекс другие внеклеточные и внутриклеточные белки и инициировать каскады сигналов, которые в конечном счете влияют на транскрипцию. Кроме того, в ответ на обнаружение патогена паттерн-распознающие рецепторы участвуют в активации функций комплемента, коагуляции, фагоцитоза, воспаления и апоптоза.

Паттерн-распознающие рецепторы (PRRs) можно разделить на эндоцитируемые PRRs или сигнальные PRRs. Сигнальные PRRs включают большие семейства связанных с мембраной toll-подобных рецепторов (TLRs) и цитоплазматических NOD-подобных рецепторов, а эндоцитируемые PRRs стимулируют прикрепление, поглощение и деструкцию микроорганизмов фагоцитами без переключения внутриклеточного сигнала, они обнаруживаются во всех фагоцитах и опосредуют удаление апоптотических клеток. Кроме того, эндоцитируемые PRRs распознают углеводы и включают маннозные рецепторы макрофагов, глюкановые рецепторы, содержащиеся во всех фагоцитах и фагоцитарные рецепторы, которые распознают заряженные лиганды.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям и содержащим их фармацевтическим композициям, которые являются агонистами toll-подобного рецептора 7 (TLR7).

В одном аспекте такие соединения и их фармацевтически приемлемые соли обладают структурой, описываемой формулой (I)



Формула (I)

- в которой R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^4 означает H, и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$;
или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OR^7$, $-L_4R^{12}$, $L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$, $-N(R^{11})_2$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$;
 L_1 означает $-(CH_2)_m$;
 L_2 означает $-(CH_2)_m$;
 L_3 означает $-(CH_2)_m$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m$;
 L_5 означает $-(CH_2)_m$;
 L_6 означает $-(CH_2)_mO(CH_2)_m$;
 R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;
 R^7 означает $-C_1-C_3$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
каждый R^{11} независимо выбран из H или $-C_1-C_3$ -алкила;
 R^{12} означает:
а) $-N(R^{11})_2$;
б) незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо

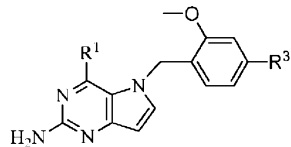
выбранных из N и O;

с) 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, замещенный C₁-C₃-алкилом; или

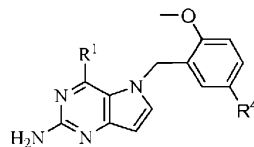
d) незамещенный фенил; и

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

В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) является соединение формулы (Ia) или формулы (Ib)



Формула (Ia)



Формула (Ib).

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) или (Ib)

R¹ означает -NHR⁶ или -NHCHR⁶R⁹;

R⁴ означает H, и R³ означает -C(=O)OL₆R¹², -C(=O)OL₂R¹², -L₄C(=O)OL₅OH, -L₄R¹², -L₂C(=O)OL₄C(=O)OL₂R¹², -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹² или -L₂C(=O)OL₃R¹²;

или R³ означает H, и R⁴ означает -L₄R¹², CH=CHC(=O)OL₄C(=O)R¹², -OL₂C(=O)OL₄C(=O)R¹², -OL₄C(=O)OL₂R¹², L₂C(=O)OR⁷ или -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹²;

L₁ означает -CH₂-;

L₂ означает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

L₃ означает -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

L₄ означает -CH₂-;

L₅ означает -CH₂CH₂-;

L₆ означает -(CH₂)₂O(CH₂)₂-;

R⁶ означает -C₄-алкил или -C₅-алкил;

R⁷ означает метил, этил или пропил;

R⁹ означает L₁OH;

каждый R¹¹ независимо выбран из -C₁-C₃-алкила;

R¹² означает:

a) -N(R¹¹)₂;

b) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;

c) пиперазинил, замещенный C₁-C₃-алкилом; или

d) незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Ia) или формулы (Ib)

R¹ означает -NHR⁶ или -NHCHR⁶R⁹;

R⁴ означает H, и R³ означает -C(=O)OL₆R¹², -C(=O)OL₂R¹², -L₄C(=O)OL₅OH, -L₄R¹², -L₂C(=O)OL₄C(=O)OL₂R¹², -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹² или -L₂C(=O)OL₃R¹²;

или R³ означает H, и R⁴ означает -L₄R¹², CH=CHC(=O)OL₄C(=O)R¹², -OL₂C(=O)OL₄C(=O)R¹², -OL₄C(=O)OL₂R¹², L₂C(=O)OR⁷, -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹², -CF₂C(=O)OR⁷ или -N(R¹¹)₂;

L₁ означает -CH₂-;

L₂ означает -CH₂- или -CH₂CH₂-;

L₃ означает -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

L₄ означает -CH₂-;

L₅ означает -CH₂CH₂-;

L₆ означает -(CH₂)₂O(CH₂)₂-;

R⁶ означает -C₄-алкил или -C₅-алкил;

R⁷ означает метил, этил или пропил;

R⁹ означает L₁OH;

каждый R¹¹ независимо выбран из -C₁-C₃-алкила; и

R¹² означает:

a) -N(R¹¹)₂;

b) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;

c) пиперазинил, замещенный C₁-C₃-алкилом; или

d) незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)

R¹ означает -NHR⁶;

R³ означает -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹², и

R⁴ означает H; или

R³ означает H, и

R⁴ означает -L₂C(=O)OL₄C(=O)R¹²;

R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;
 L_2 означает $-(CH_2)_m$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m$;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;
 и каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)L_2R^{12}$, и
 R^4 означает H;
 R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;
 L_2 означает $-(CH_2)_m$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m$;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;
 и каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)L_2R^{12}$, и
 R^4 означает H;
 или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)L_2R^{12}$;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$;
 и R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, и R^4 означает H;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$, и
 R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$;
 или R^3 означает $-L_4R^{12}$, и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)_m$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m$;
 R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;
 и каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$;
 или R^3 означает $-L_4R^{12}$, и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)_m$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
 и R^{12} означает незамещенный пиперазинил.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H, и R^4 означает $-N(R^{11})_2$;
 L_1 означает $-(CH_2)_m$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
 и каждый R^{11} означает H.
 В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из

2- (диметиламино) этил-4- ((2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксибензоат;

2- (2- (диметиламино) этокси) этил-4- ((2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -3-метоксибензоат;

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

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

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

2-морфолино-2-оксоэтил-2- (3- ((2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил) -4-метоксифенокси) ацетат;

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

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

2- (морфолин-4-ил) -2-оксоэтил-3- (4- { [2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил} -3-метоксифенил) пропаноат;

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

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

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

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

2- (морфолин-4-ил) -2-оксоэтил- (2E) -3- (3- { [2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил} -4-метоксифенил) проп-2-еноат;

2- (морфолин-4-ил) -2-оксоэтил-3- (3- { [2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил} -4-метоксифенил) пропаноат;

2- (бензилокси) -2-оксоэтил-2- (4- { [2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил} -3-метоксифенил) ацетат;

2- (дипропилкарбамоил) метил-2- (4- { [2-амино-4- (пентиламино) -5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил} -3-метоксифенил) ацетат;

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

2- (4-метилпиперазин-1-ил) этил-2- (4- { [2-амино-4-

(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) ацетат;

2-гидроксиэтил-2-(4-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) ацетат;

4-(диметиламино) бутил-2-(4-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) ацетат;

2-(морфолин-4-ил) этил-2-(4-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) ацетат;

2-(пиперазин-1-ил) этил-2-(4-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) ацетат;

2-(диметиламино) этил-2-(3-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-4-метоксифенокси) ацетат;

2-(пиперазин-1-ил) этил-2-(3-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-4-метоксифенокси) ацетат;

2-(морфолин-4-ил) этил-2-(3-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-4-метоксифенокси) ацетат;

2-(4-метилпиперазин-1-ил) этил-2-(3-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-4-метоксифенокси) ацетат;

(S)-2-(2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил) бензил)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-4-ил) амино) гексан-1-ол;

5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил) бензил)-N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамин;

5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил) бензил)-N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамин;

(S)-2-(2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил) бензил)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-4-ил) амино) гексан-1-ол и

5-(5-амино-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-2, 4-диамин.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из группы, включающей

2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-(2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил)-4-метоксифенокси) ацетат;

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

2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-(2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил) метил)-3-метоксифенил) ацетат и

2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{ [2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло [3, 2-d] пиримидин-5-ил] метил}-3-метоксифенил) пропаноат.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из группы, включающей

(S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил) бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол;

5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил) бензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин;

5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил) бензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин;

(S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил) бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол и

5-(5-амино-2-метоксибензил)-N4-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин.

Другим аспектом настоящего изобретения являются способы применения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения формулы (I), (Ia) и (Ib).

Другим аспектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, обладающие агонистической активностью в отношении toll-подобного рецептора 7 (TLR7), которые содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления таких фармацевтических композиций фармацевтическую композицию готовят для внутривенного введения, введения в стекловидное тело, внутримышечного введения, перорального введения, ректального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, введения в глаза или введения в уши. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, препарата для ингаляции, раствора назального спрея, суппозитория, раствора, эмульсии, мази, глазных капель или ушных капель. В других вариантах осуществления такие фармацевтические композиции дополнительно содержат одно или большее количество дополнительных терапевтических средств.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7. В некоторых вариантах осуществления таких применений заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак. В некоторых вариантах осуществления таких применений заболеванием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка. В некоторых вариантах осуществления таких применений заболеванием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

Другим аспектом настоящего изобретения являются способы лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, где способ включает введение в нуждающуюся в нем систему или нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемых солей и тем самым лечение заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления таких способов способы включают введение соединения в клетку или систему тканей, или человеку, или животному. В некоторых вариантах осуществления таких способов заболеванием или патологическим состоянием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак. В некоторых вариантах осуществления таких способов заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка. В некоторых вариантах осуществления таких способов заболеванием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) в способе медицинского лечения, где способ медицинского лечения предназначен для лечения заболевания, связанного с активностью рецептора TLR7, где заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак. В

некоторых вариантах осуществления таких способов заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка. В некоторых вариантах осуществления таких способов заболеванием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

Подробное описание изобретения

Определения.

Термин "алкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенный обладающий разветвленной или линейной цепью углеводород. В некоторых вариантах осуществления такие алкильные группы необязательно являются замещенными. При использовании в настоящем изобретении термины "C₁-C₃-алкил", "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₅-алкил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₇-алкил" и "C₁-C₈-алкил" означают алкильную группу, содержащую не менее 1 и не более 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода соответственно. Если не указано иное, алкильной группой обычно является C₁-C₆-алкил. Неограничивающие примеры алкильных групп при использовании в настоящем изобретении включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.п.

Термин "гетероатом" при использовании в настоящем изобретении означает атомы азота (N), кислорода (O) или серы (S).

Термин "гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенную 3-6-членную моноциклическую углеводородную кольцевую структуру, насыщенную 5-6-членную моноциклическую углеводородную кольцевую структуру, насыщенную 6-9-членную конденсированную бициклическую углеводородную кольцевую структуру или насыщенную 10-14-членную конденсированную трициклическую углеводородную кольцевую структуру, где от 1 до 4 кольцевых атомов углерода углеводородной кольцевой структуры заменены 1-4 группами, независимо выбранными из -O-, -NR-, или -S-, где R означает водород, C₁-C₄-алкил или защитную группу аминогруппы.

Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп при использовании в настоящем изобретении включают азиридины, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азиридин-3-ил, оксиранил, оксиранил-2-ил, оксиранил-3-ил, тиранил, тиран-2-ил, тиран-3-ил, азетанил, азетанил-1-ил, азетанил-2-ил, азетанил-3-ил, оксетанил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксетан-4-ил, тиетанил, тиетан-2-ил, тиетан-3-ил, тиетан-4-ил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил, пирролидин-5-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил, тетрагидрофуран-5-ил, тетрагидротииенил, тетрагидротииен-2-ил, тетрагидротииен-3-ил, тетрагидротииен-4-ил, тетрагидротииен-5-ил, пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил, пиперидин-6-ил, тетрагидропиранил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил, тетрагидропиран-6-ил, тетрагидротииопиранил, тетрагидротииопиран-2-ил, тетрагидротииопиран-3-ил, тетрагидротииопиран-4-ил, тетрагидротииопиран-5-ил, тетрагидротииопиран-6-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил, пиперазин-6-ил, морфолинил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил, морфолин-6-ил, тиоморфолинил, тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил, тиоморфолин-6-ил, оксатианил, оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил, оксатиан-6-ил, дитианил, дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил, дитиан-6-ил, азепанил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, азепан-5-ил, азепан-6-ил, азепан-7-ил, оксепанил, оксепан-2-ил, оксепан-3-ил, оксепан-4-ил, оксепан-5-ил, оксепан-6-ил, оксепан-7-ил, тиепанил, тиепан-2-ил, тиепан-3-ил, тиепан-4-ил, тиепан-5-ил, тиепан-6-ил, тиепан-7-ил, диоксоланил, диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил, диоксолан-5-ил, тиоксанил, тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил, тиоксан-5-ил, дитиоланил, дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил, дитиолан-5-ил, пирролинил, пирролин-1-ил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, пирролин-4-ил, пирролин-5-ил, имидазолинил, имидазолин-1-ил, имидазолин-3-ил, имидазолин-4-ил, имидазолин-5-ил, имидазолидинил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-3-ил, имидазолидин-4-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолинил, пиразолин-1-ил, пиразолин-3-ил, пиразолин-4-ил, пиразолин-5-ил, пиразолидинил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил, пиразолидин-5-ил, гексагидро-1,4-дiazепинил, дигидрофуранилдигидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, дигидропиранил, дигидротииенил, дигидрофуранил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, пирролидинил-2-он, пиперидинил-3-он, пиперидинил-2-он, пиперидинил-4-он и 2H-пирролил.

Термин "приемлемый" применительно к составу, композиции или ингредиенту при использовании в настоящем изобретении означает не оказывающий стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, подвергающегося лечению.

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

Термин "рак" при использовании в настоящем изобретении означает аномальный рост клеток, кото-

рые склонны пролиферировать неконтролируемым образом и в некоторых случаях метастазировать (распространяться). Типы рака включают, но не ограничиваются только ими, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почек, легких, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома) или опухолевые заболевания крови (такие как лейкозы).

Термин "носитель" при использовании в настоящем изобретении означает химические соединения или агенты, которые облегчают введение соединения, описанного в настоящем изобретении, в клетки или ткани.

Термин "дерматологическое нарушение" при использовании в настоящем изобретении означает нарушение кожи. Такие дерматологические нарушения включают, но не ограничиваются только ими, пролиферативные или воспалительные нарушения кожи, такие как, атопический дерматит, буллезные нарушения, коллагенозы, контактный дерматит, экзема, болезнь Кавасаки, розовые угри, синдром Шегрена-Ларссона, старческий кератоз, базально-клеточную карциному и крапивницу.

Термин "разбавитель" при использовании в настоящем изобретении означает химические соединения, которые используют для разбавления соединения, описанного в настоящем изобретении, до его доставки. Разбавители также можно использовать для стабилизации соединений, описанных в настоящем изобретении.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает достаточное количество вводимого соединения, описанного в настоящем изобретении, которое в определенной степени смягчает один или большее количество симптомов подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния. Результатом может быть уменьшение проявления и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или любые другие желательные изменения биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения означает количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящем изобретении, необходимое для обеспечения клинически значимого ослабления симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в каждом конкретном случае можно определить с использованием таких методик, как исследование с повышением дозы.

Термины "усиливать" или "усиление" при использовании в изобретении означает усиление или продление активности или длительности необходимого эффекта. Так, применительно к усилению действия лекарственных средств термин "усиление" означает способность увеличивать или пролонгировать активность или длительность воздействия другого терапевтического средства на систему. "Усиливающее воздействие эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, достаточное для усиления воздействия другого терапевтического средства на нужную систему.

Термин "инертный наполнитель" означает любое доступное вспомогательное вещество, которое может содержаться в готовой дозированной форме. Например, термин "инертный наполнитель" включает разбавитель, связующие, разрыхлители, наполнители (разбавители), смазывающие вещества, суспендирующие/диспергирующие агенты и т.п.

Термины "фиброз" или "фиброзное нарушение" при использовании в настоящем изобретении означают патологические состояния, которые возникают после острого или хронического воспаления и связаны с аномальным накоплением клеток и/или коллагена и включают, но не ограничиваются только ими, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, суставы, легкие или кожа, и включает такие нарушения, как идиопатический фиброз легких и криптогенный фиброзирующий альвеолит.

Термин "ятрогенное" при использовании в настоящем изобретении означает патологическое состояние, нарушение или заболевание, возникшее или ухудшившееся вследствие лекарственного или хирургического лечения.

Термин "иммунологически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, которое при введении индивидууму в виде одной дозы или части последовательности доз эффективно для лечения или предупреждения иммунного заболевания или нарушения. Это количество меняется в зависимости от состояния здоровья и физического состояния индивидуума, подвергающегося лечению, возраста, таксономической группы индивидуума, подвергающегося лечению (например, примат, не являющийся человеком, примат и т.п.), способности иммунной системы индивидуума синтезировать антитела, степени необходимой защиты, оценки состояния индивидуума лечащим врачом и других сопутствующих факторов. Предполагается, что это количество находится в относительно широком диапазоне, который можно определить по стандартным методикам.

"Иммунологический ответ" или "иммунный ответ" на антиген или композицию при использовании в настоящем изобретении означает развитие у субъекта гуморального и/или клеточного иммунного ответа на антиген или композицию.

Иммунные ответы включают врожденные и приобретенные иммунные ответы. Врожденные иммунные ответы являются быстродействующими ответами, который образуют первую линию защиты иммунной системы. В отличие от этого, при приобретенном иммунитете используется отбор и размножение клона иммуноцитов, содержащих соматически перегруппированные рецепторные гены (например, Т- и

В-клеточных рецепторов), которые отличают антигены от данного патогена или нарушения (например, опухоли), и тем самым обеспечивают специфичность и иммунологическую память. Врожденные иммунные ответы в числе многих их воздействий приводят к быстрому росту количества воспалительных цитокинов и активации антиген-представляющих клеток (APCs), таких как макрофаги и дендритные клетки. Для того чтобы отличить патогены от собственных компонентов, врожденная иммунная система использует множество относительно неизменяемых рецепторов, которые обнаруживают характерные признаки патогенов, известных, как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или PAMPs. Сообщали, что механизм этого усиления иммунных ответов включает паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), которые избирательно экспрессируются во множестве иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, природные киллерные клетки, В-клетки и некоторые неиммунные клетки, такие как эпителиальные и эндотелиальные клетки. Участие PRRs приводит к активации некоторых из этих клеток и секрецию ими цитокинов и хемокинов, а также к созреванию и миграции других клеток. Совместно это приводит к образованию воспалительной среды, которая приводит к образованию приобретенного иммунного ответа. PRRs включают нефагоцитарные рецепторы, такие как toll-подобные рецепторы (TLRs) и белки и рецепторы нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (NOD), которые индуцируют фагоцитоз, такие как фагоцитарные рецепторы, маннозные рецепторы и β -глобулиновые рецепторы. Дендритные клетки определяются, как некоторые из типов клеток, наиболее важных для инициирования праймирования интактных $CD4^+$ хелперных Т (T_H) клеток и для индуцирования дифференциации $CD8^+$ Т-клеток в киллерные клетки. Сообщают, что передача сигналов TLR играет важную роль в определении качества ответов этих хелперных Т-клеток, например, в зависимости от природы сигнала TLR, определяющего конкретный тип наблюдающегося T_H ответа (например, ответ T_H1 по сравнению с ответом T_H2). Комбинация обусловленного антителами (гуморального) и клеточного иммунитета образуется в качестве части ответа T_H1 -типа, тогда как ответ T_H2 -типа преимущественно представляет собой гуморальный ответ.

"Гуморальный иммунный ответ" означает иммунный ответ, опосредуемый молекулами антител, а "клеточный иммунный ответ" означает иммунный ответ, опосредуемый Т-лимфоцитами и/или другими лейкоцитами. Один важный аспект клеточного иммунитета включает антиген-специфический ответ цитолитических Т-клеток ("CTLs"). CTLs обладают специфичностью по отношению к пептидным антигенам, которые содержатся в ассоциации с белками, кодирующимися главным комплексом гистосовместимости (МНС) и экспрессирующимися на поверхностях клеток. CTLs инициирует и промотирует внутриклеточную деструкцию внутриклеточных микробов или лизис клеток, инфицированных такими микробами. Другой аспект клеточного иммунитета включает антиген-специфический ответ хелперных Т-клеток. Хелперные Т-клетки действуют путем содействия стимулированию функций и сосредоточения активности неспецифических эффекторных клеток по отношению к клеткам, содержащим на своей поверхности пептидные антигены в ассоциации с молекулами МНС. "Клеточный иммунный ответ" также означает продуцирование цитокинов, хемокинов и других таких молекул, продуцируемых активированными Т-клетками и/или другими лейкоцитами, включая образованные из $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток.

Термин "воспалительные нарушения" при использовании в настоящем изобретении означает такие заболевания или патологические состояния, которые характеризуются одним или большим количеством следующих признаков: боль (воспаление, вследствие выделения токсичных веществ и стимуляции нервов), повышение температуры (жар вследствие расширения сосудов), покраснение (краснота вследствие расширения сосудов и усиления кровотока), отек (опухание вследствие чрезмерного притока или ограниченного оттока жидкости) и расстройство функции (нарушение функции, которое может быть частичным или полным, временным или стойким). Воспаление может принимать различные формы и включает, но не ограничивается только ими, воспаление, которое представляет собой одно или большее количество из следующих: острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзное, фокальное, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, восстановительное, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гнойное, склеродирующее, серозно-фибринозное, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное. Воспалительные нарушения дополнительно включают, но не ограничиваются только ими, влияющие на кровеносные сосуды (полиартерит, темпоральный артрит); суставы (артрит: кристаллический, остео-, псориатический, реактивный, ревматоидный, Рейтера); желудочно-кишечный тракт; кожу (дерматит); или множество органов и тканей (системная красная волчанка).

Термины "глазное заболевание" или "офтальмологическое заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает заболевания, которые влияют на глаз или на глаза, а также, возможно, на окружающие ткани. Глазные или офтальмологические заболевания включают, но не ограничиваются только ими, конъюнктивит, ретинит, склерит, увеит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, папиллярный конъюнктивит и цитомегаловирусный (CMV) ретинит.

Термин "фармацевтически приемлемое" при использовании в настоящем изобретении означает вещество, такое как носитель или разбавитель, которое не нарушает биологическую активность или харак-

теристики соединений, описанных в настоящем изобретении. Такие вещества при ведении индивидууму не приводят к нежелательным биологическим эффектам или вредным взаимодействиям с другими компонентами композиции, которые в ней содержатся.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем изобретении означает форму соединения, которая не вызывает значительного раздражения в организме, в который ее вводят, и не нарушает биологическую активность и характеристики соединений, описанных в настоящем изобретении.

Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция" при использовании в настоящем изобретении означают смесь соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли по меньшей мере с одним и необязательно более, чем с одним другим фармацевтически приемлемым химическим компонентом, таким как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и/или инертные наполнители.

Термин "респираторное заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает заболевание, влияющие на органы, которые участвуют в дыхании, такие как нос, горло, гортань, трахея, бронхи и легкие. Респираторные заболевания включают, но не ограничиваются только ими, астму, респираторный дистресс синдром у взрослых и аллергическую (приобретенную) астму, неаллергическую (наследственную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, вызванную аллергеном астму, чувствительную к аспирину астму, астму напряжения, изокапническую гипервентиляцию, приступ астмы у детей, приступ астмы у взрослых, кашлевой вариант астмы, профессиональную астму, стойкую к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз и гипоксию.

Термин "субъект" или "пациент" при использовании в настоящем изобретении включает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, людей, шимпанзе, обезьян, мартышек, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, птиц, рыб и т.п. Часто субъектом является человек и им может быть человек, которому поставлен диагноз о необходимости раскрытого в настоящем изобретении лечения заболевания или нарушения.

Термин "агонист TLR7" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое активирует рецептор TLR7.

Термин "заболевание TLR7" или "заболевание или нарушение, связанное с активностью TLR7" при использовании в настоящем изобретении означает любое патологическое состояние, связанное с toll-подобным рецептором. Такие заболевания или нарушения включают, но не ограничиваются только ими, инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание и рак, такое как, только в качестве примера, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, лимфома, остеосаркома, меланома, рак молочной железы, рак почки, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, нейронный рак, рак легких, рак матки, желудочно-кишечный рак, ВИЧ, гепатит, гепатит В, гепатит С, печеночно-клеточная карцинома или волчанка.

Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает любое количество соединения, которое по сравнению с соответствующим субъектом, который не принимал такое количество, приводит к улучшенному лечению, выздоровлению, предупреждению или улучшению протекания заболевания, нарушения или побочного эффекта, или к снижению скорости прогрессирования заболевания или нарушения. В объем термина также входят количества, эффективные для улучшения нормальной физиологической функции.

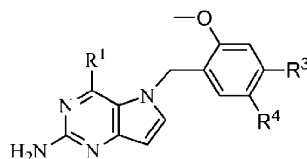
Термины "лечить", "лечение" при использовании в настоящем изобретении означают способы смягчения, ослабления или улучшения протекания симптомов заболевания или патологического состояния, предупреждения дополнительных симптомов, улучшения протекания или предупреждения основных метаболических причин симптомов, подавления заболевания или патологического состояния, остановки развития заболевания или патологического состояния, облегчения заболевания или патологического состояния, обеспечения регрессии заболевания или патологического состояния, облегчения патологического состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или остановки развития симптомов заболевания или патологического состояния профилактически и/или терапевтически.

Названия соединений получали с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) или JChem version 5.2.2 (ChemAxon).

Описание предпочтительных вариантов осуществления

Изобретение относится к соединениям и содержащим их фармацевтическим композициям, которые являются агонистами toll-подобного рецептора 7 (TLR7). Также к соединениям, фармацевтическим композициям и способам лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7.

Агонисты TLR7, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой соединения, обладающие структурой, описываемой формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли



Формула (I)

в которой R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^4 означает H, и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$,
 $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$,
или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OR^7$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$,
 $-N(R^{11})_2$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$;

L_1 означает $-(CH_2)_m$;

L_2 означает $-(CH_2)_m$;

L_3 означает $-(CH_2)_m$;

L_4 означает $-(CH_2)_m$;

L_5 означает $-(CH_2)_m$;

L_6 означает $-(CH_2)_mO(CH_2)_m$;

R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;

R^7 означает $-C_1-C_3$ -алкил;

R^9 означает L_1OH ;

каждый R^{11} независимо выбран из группы, включающей H или $-C_1-C_3$ -алкил;

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

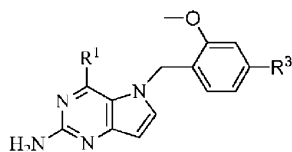
b) незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;

c) 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, замещенный группой C_1-C_3 -алкил; или

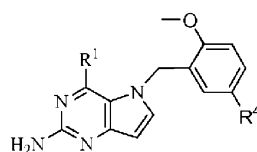
d) незамещенный фенил;

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

В некоторых вариантах осуществления агонисты TLR7, предлагаемые в настоящем изобретении, являются соединениями, обладающими структурой, описываемой формулой (Ia) или формулой (Ib)



Формула (Ia)



Формула (Ib),

в которой R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем изобретении.

Способы получения соединений формулы (I)

Общие методики получения соединений формулы (I) и ее субформул описаны ниже в примерах. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, если они необходимы в конечном продукте, например гидроксигруппы, аминогруппы, иминогруппы, тиогруппы или карбоксигруппы, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях, могут быть защищены с помощью защитных групп, известных в данной области техники. В соответствии со стандартной практикой можно использовать обычные защитные группы, (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и ее субформул получают в виде фармацевтически приемлемой соли присоединения с кислотой по реакции соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой органической кислотой или неорганической кислотой. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль присоединения с основанием соединений формулы (I), (Ia) или (Ib) получают по реакции соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым органическим основанием или неорганическим основанием. Альтернативно, солевые формы соединений формулы (I), (Ia) или (Ib) получают с использованием солей исходных веществ или промежуточных продуктов. В некоторых вари-

антах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) находятся в виде других солей, включая, но не ограничиваясь только ими, оксалаты и трифторацетаты. В некоторых вариантах осуществления образуются гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфат и гемикальциевые соли.

Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами соединений формулы (I), (Ia) или (Ib) включают, но не ограничиваются только ими, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, сукцинат, малеат, формиат, ацетат, адипат, безилат, бикарбонат/карбонат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутамат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат), гексаноат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цикламат, эдизилат, эзилат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напзилат, никотинат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, таннат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

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

Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) включают, но не ограничиваются только ими, соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

В некоторых вариантах осуществления свободные кислоты и свободные основания соединений формулы (I) получают из соответствующей соли присоединения с основанием или соли присоединения с кислотой соответственно. Например, соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) в форме соли присоединения с кислотой превращают в соответствующее свободное основание путем обработки подходящим основанием (только в качестве примера, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Например, соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) в форме соли присоединения с основанием превращают в соответствующую свободную кислоту путем обработки подходящей кислотой (только в качестве примера, хлористоводородной кислотой).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) получают в виде содержащих защитные группы производных по методикам, известным специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Подробное описание методик, применимых для введения защитных групп и их удаления, приведено в публикации T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Неограничивающий пример схемы синтеза, использующейся для получения соединений формулы (I), приведен ниже на схеме реакций (I).

Схема (I)

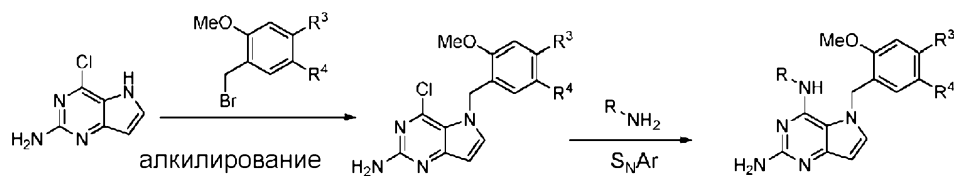


Схема (I) иллюстрирует синтез пирролопиримидинов формулы (I) с использованием двухстадийной схемы с применением в качестве исходного вещества имеющегося в продаже 4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин. Алкилирование в положении N-5 с помощью аналога бензилбромида (или бензилхлорида) дает соответствующие 5-бензилпроизводные, в которых R^3 и R^4 являются такими, как определено в настоящем изобретении. Последующее S_NAr замещение содержащей хлор группы производным алкиламина дает соответствующий 4,5-дизамещенный пирролопиримидин, в котором R означает R^6 или $-CHR^6R^9$ и R^6 и R^9 являются такими, как определено в настоящем изобретении.

Фармакология и применение

Когда чужеродный антиген воздействует на иммунную систему, она отвечает формированием защитного ответа, который характеризуется координированным взаимодействием между врожденной и приобретенной иммунными системами. Эти две независимые системы отвечают двум взаимно исключаящим требованиям: скорости (в которую вносит вклад врожденная система) и специфичности (в которую вносит вклад приобретенная система).

Врожденная иммунная система образует первую линию защиты от инвазивных патогенов, держа патоген под контролем, тогда как формируются приобретенные ответы. Она срабатывает в течение не-

скольких минут после инфицирования антиген-зависимым образом, отвечая на широко консервативные паттерны в патогенах (хотя она не является неспецифической и может различать собственные компоненты и патогены). Важно то, что она также генерирует воспалительную и костимуляторную среду (иногда называемую сигналом опасности), которая усиливает приобретенную иммунную систему и направляет (или поляризует ее) по направлению к клеточным или гуморальным ответам, более подходящим для борьбы с возбудителями инфекции. Представлен обзор по разработке модуляторов TLR для терапевтического воздействия на врожденный иммунитет (см. *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352 и *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

Приобретенный ответ становится эффективным в течение дней или недель, но в конечном счете обеспечивает превосходную антигенную специфичность, необходимую для полного устранения патогена и генерации иммунологической памяти. Она опосредуется главным образом Т- и В-клетками, в которых происходит перегруппировка эмбрионального гена и которые характеризуются специфичностью и долговременной памятью. Однако она также включает рекрутмент элементов врожденной иммунной системы, включая специализированные фагоциты (макрофаги, нейтрофилы и т.п.) и гранулоциты (базофилы, эозинофилы и т.п.), которые поглощают бактерии и даже относительно крупные простейшие паразиты. После того, как сформировался приобретенный иммунный ответ, последующее воздействие на патоген приводит к его быстрому устранению, поскольку образовались высокоспецифичные клетки памяти, которые быстро активируются при последующем воздействии на их родственный антиген.

Аутоиммунные заболевания определяются (i) гуморальным или вызванным образованием антител ответом на собственный антиген (только в качестве примера, первичный гипертиреоз Грейвса с антителами к рецептору TSH), или (ii) клеточным ответом, когда иммунocyты разрушают неиммунные клетки, из которых образуется собственный антиген (только в качестве примера, тироциты (тиреоидит Хашимото) или клетки панкреатических островков (диабет типа 1). Многие аутоиммунные заболевания являются комбинацией обоих явлений, например, тироидит Хашимото и диабет типа 1 также включают аутоантитела, антитела к тироидной пероксидазе (TPO) или антитела к пероксидазе глутаминовой кислоты (GAD)/островковым клеткам. Аутоиммунные заболевания часто включают воспалительный компонент, включая, но не ограничиваясь только ими, увеличение количества адгезионных молекул (только в качестве примера, васкулярные молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1) и измененную адгезию лейкоцитов к сосудистой сети, такой как, только в качестве примера, колит, системная красная волчанка, системный склероз и сосудистые осложнения диабета.

Toll-подобные рецепторы (TLRs) представляют собой трансмембранные белки типа-I, характеризующиеся внеклеточным N-концевым обогащенным лейцином повторяющимся (LRR) доменом, после которого находится обогащенная цистеином область, домен ТМ и внутриклеточный (цитоплазматический) хвост, который содержит консервативную область, называемую доменом Toll/IL-1 рецептора (TIR). TLRs представляют собой паттерн-распознающие рецепторы (PRR), которые экспрессируются преимущественно в иммунных клетках, включая, но не ограничиваясь только ими, дендритные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты и природные киллерные клетки. Домен LLR важен для связывания лигандов и связанной с этим передачи сигналов и является общим признаком PRRs. Домен TIR важен для взаимодействий белок-белок и связан с врожденным иммунитетом. Домен TIR также объединяет более крупное суперсемейство IL-1 R/TLR, которое состоит из трех подгрупп. Представители первой группы содержат иммуноглобулиновые домены в своих внеклеточных областях и включают IL-1 и IL-18 рецепторы и вспомогательные белки, а также ST2. Вторая группа включает TLRs. Третья группа включает внутриклеточные адапторные белки, важные для передачи сигналов.

TLRs представляют собой группу паттерн-распознающих рецепторов, которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) бактерий, грибов, простейших и вирусов и действуют в качестве первой линии защиты от инвазивных патогенов. TLRs необходимы для индуцирования экспрессии генов, участвующих в воспалительных ответах и TLRs и врожденная иммунная система являются критически важными для развития антиген-специфического приобретенного иммунитета.

Приобретенный (гуморальный или опосредуемый клетками) иммунитет связан с TLR сигнальным механизмом врожденного иммунитета. Врожденный иммунитет является защитным ответом иммунных клеток, который быстро действует для защиты от воздействий вредных компонентов окружающей среды, включая, но не ограничиваясь только ими, бактериальные или вирусные агенты. Приобретенный иммунитет является более медленным ответом, который включает дифференциацию и активацию нативных Т-лимфоцитов в Т-хелперные 1 (Th1) или Т-хелперные 2 (Th2) типы клеток. Клетки Th1 в основном промотируют клеточный иммунитет, а клетки Th2 в основном промотируют гуморальный иммунитет. Хотя она в первую очередь является защитной системой хозяина, патологическая экспрессия сигналов врожденного иммунитета, поступающих с пути TLR, участвует в возникновении аутоиммунных воспалительных заболеваний.

При распознавании специфических или набора специфических молекулярных детерминантов, находящихся на патогенных микроорганизмах, включая находящиеся на поверхностях бактериальных клеток липополисахариды, липопотеины, бактериальный флагеллин, ДНК бактерий и вирусов и вирусные РНК, все TLRs, видимо, действуют в виде гомодимера или гетеродимера. Клеточный ответ на активацию

TLR включает активацию одного или большего количества факторов транскрипции, что приводит к продуцированию и секреции цитокинов и костимуляторных молекул, таких как интерфероны, TNF-, интерлейкины, MIP-1 и MCP-1, которые способствуют уничтожению и устранению инвазивных патогенов.

Пространственная экспрессия TLR совмещается с системой взаимодействия хозяина со средой. Хотя лишь немного других toll-подобных белков клонированы в *Drosophila*, семейство TLR человека состоит по меньшей мере из 11 представителей, от TLR1 до TLR11, которые устанавливают перекрывание биологических ответов, еще индивидуальных вследствие различий клеточной экспрессии и путей передачи сигналов, которые они инициируют. Каждый TLRs экспрессируется на своей подгруппе лейкоцитов и каждый из TLRs специфичен в своих паттернах экспрессии и чувствительности PAMP и обнаруживает разные подгруппы патогенов, обеспечивая постоянный контроль иммунной системой.

Toll-подобный рецептор 7 (TLR7).

TLR7 картирует хромосому Xp22 человека и последовательность TLR7 кодирует белок 1049 (aa), содержащий 27 N-концевых LRRs с молекулярной массой, равной 121 кДа. TLR7 наиболее тесно связан с TLR8 и TLR9 при составляющей 43 и 36% общей (aa) идентичности последовательности соответственно.

In vivo TLR7 мПНК экспрессируется в легких, плаценте, селезенке, лимфатических узлах и миндаливидной железе. Экспрессия TLR7 мПНК является наибольшей в моноцитах, В-клетках и плазматических дендритных клетках. In vitro экспрессия TLR7 мПНК повышающе регулируется в клетках THP-1 после вызванной PMA дифференциации. TLR7 сильно повышающе регулируется при воздействии IL-6 и в немного меньшей степени аутокринными IFN- γ , IL-1 β . Экспрессия TLR7 мПНК в клетках THP-1 усиливается после воздействия и грамположительных, и грамотрицательных бактерий. Ex vivo экспрессия TLR7 усиливается после воздействия и грамположительных, и грамотрицательных бактерий в моноцитах и в большей степени в гранулоцитах. TLR7 экспрессируется в эндосомах. Функцией TLR7 является обнаружение "чужеродной" одонитовой РНК в клетке в качестве средства ответа на инвазию вирусов. TLR7 является структурно высококонсервативным белком, который распознает обогащенную гуанозином или обогащенную уридином одонитовую РНК (онПНК) вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека, вирус везикулярного стоматита и вирус гриппа. Таким образом, вследствие активации дендритных клеток и других антиген-представляющих клеток, участие TLR7 и обусловленное им продуцирование цитокинов предположительно активирует разные механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа, что приводит к деструкции патогенов, инфицированных клеток или опухолевых клеток.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции используют для лечения респираторных заболеваний и/или нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, астму, бронхиальную астму, аллергическую астму, наследственную астму, приобретенную астму, астму напряжения, вызванную лекарственным средством астму (включая вызванную аспирином и NSAID (нестероидные противовоспалительные средства)) и вызванную пылью астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; муковисцидоз; саркоидоз; аллергический альвеолит у сельскохозяйственных рабочих и родственные заболевания; гиперчувствительный пневмонит; фиброз легких, включая криптогенный фиброзный альвеолит, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброзное осложнение противоопухолевой терапии и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения после трансплантации легкого; сосудистые и тромбические нарушения сосудистой сети легких и легочную гипертензию; противокашлевую активность, включая лечение хронического кашля, включая воспалительные и секреторные патологические состояния дыхательных путей и ятрогенный кашель; острый и хронический ринит, включая медикаментозный ринит и вазомоторный ринит; хронический и сезонный аллергический ринит, включая нервный ринит (сенная лихорадка); полипоз носа; острую вирусную инфекцию, включая простуду и инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом, грипп, коронавирус (включая SARS (тяжелый острый респираторный синдром)) и аденовирус.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции используют для лечения дерматологических нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, псориаз, atopический дерматит, контактный дерматит или другие экзематозные дерматозы и аллергические реакции замедленного типа; фито- и световой дерматит; себорейный дерматит, герпетиформный дерматит, красный плоский лишай, склерозирующий и атрофический лишай, гангренозную пиодермию, саркоид кожи, базально-клеточную карциному, старческий кератоз, дискоидную красную волчанку, пузырчатку, пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулиты, токсические эритемы, кожные эозинофилии, гнездную алопецию, облысение по мужскому типу, синдром Свита, синдром Вебера-Крисчена, полиморфную эритему; целлюлит, инфекционный и неинфекционный; панникулит; кожные лимфомы, немеланомный рак кожи и другие диспластические поражения; вызванные лекарственным средством нарушения, включая

сегментарную медикаментозную сыпь.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции используют для лечения глазных заболеваний и/или нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, блефарит; конъюнктивит, включая круглогодичный и весенний аллергический конъюнктивит; ирит; передний и задний увеит; хориоидит; аутоиммунные, дегенеративные или воспалительные нарушения, влияющие на сетчатку; офтальмит, включая симпатический офтальмит; саркоидоз; инфекции, включая вирусные, грибковые и бактериальные.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры, фармацевтические композиции и/или комбинации используют для лечения других аутоиммунных и аллергических нарушений, включая, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, синдром раздраженной толстой кишки, системную красную волчанку, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника (IBD), болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, атонический фасциит, гипер-IgE-синдром, антифосфолипидный синдром и синдром Сезари.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции используют для лечения рака, включая, но не ограничиваясь только ими, рак мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы, колоректальный, печени, печеночно-клеточную карциному, легких, яичников, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи и опухоли головного мозга и злокачественные новообразования, влияющие на костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные системы, такие как ходжкинская и неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастатического заболевания и рецидивов опухолей и паранеопластические синдромы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли и изомеры и фармацевтические композиции применимы в качестве модуляторов активности toll-подобного рецептора и используют для лечения неоплазий, включая, но не ограничиваясь только ими, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, карциномы, саркомы, лейкозы, почечноклеточную карциному, саркому Капоши, миелогенный лейкоз, хронический лимфолейкоз и множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции используют для лечения инфекционных заболеваний, включая, но не ограничиваясь только ими, вирусные инфекционные заболевания, такие как остроконечные кондиломы, обыкновенные бородавки, роговые бородавки, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), гепатит В, гепатит С, вирус денге, вирус простого герпеса (только в качестве примера, HSV-I, HSV-II, CMV или VZV), контагиозный моллюск, вакцинальная болезнь, оспа, лентивирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус ветряной оспы (VZV), риновирус, энтеровирус, аденовирус, коронавирус (например, SARS), грипп, пара-грипп, вирус свинки, вирус кори, паповавирус, гепаднавирус, флавивирус, ретровирус, ареновирус (только в качестве примера, LCM (лимфоцитарный хориоменингит), вирус Хунин, вирус Мачупо, вирус Гуанарито и лихорадка Ласса) и филовир (только в качестве примера, вирус Эбола или марбургский вирус).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции используют для лечения бактериальных, грибковых и протозойных инфекций, включая, но не ограничиваясь только ими, туберкулез и *Mycobacterium avium*, проказу; *Pneumocystis carinii*, криптоспориоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаносомную инфекцию, лейшманиоз, инфекции, вызванные бактериями родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Chlamydia*, и грибковые инфекции, такие как кандидоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококковый менингит.

Введение и фармацевтические композиции.

Для терапевтического применения соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) или их фармацевтически приемлемых солей такие соединения вводят в терапевтически эффективных количествах по отдельности или в качестве части фармацевтической композиции. В соответствии с этим такие фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль и один или большее количество фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или инертных наполнителей. Кроме того, такие соединения и композиции вводят по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств. Пути введения таких соединений и композиций включают, но не ограничиваются только ими, пероральное введение, ректальное введение, парентеральное, внутривенное введение, введение в стекловидное тело, внутримышечное введение, ингаляционное, назальное введение, местное введение, введение в глаза или введение в уши.

Терапевтически эффективное количество меняют, в частности, в зависимости от подвергающегося лечению заболевания, тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности вводимого соединения, пути введения и необходимого лечения. В некоторых вариантах осуществления указано, что удовлетворительные системные результаты получают при использовании суточных доз соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), составляющих примерно от 0,03 до 2,5 мг/(кг массы тела). В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), вво-

димого путем ингаляции, находится в диапазоне от 0,05 микрограммов на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 микрограммов на килограмм массы тела (мкг/кг). В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) в разовой дозе, вводимой путем ингаляции, находится в диапазоне от 10 до 500 нг. В других вариантах осуществления суточная доза соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), вводимого перорально, находится в диапазоне от 0,01 микрограммов на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграммов на килограмм массы тела (мг/кг). Указанная суточная доза для более крупного млекопитающего, например человека, находится в диапазоне от примерно 0,5 мг до примерно 100 мг соединения формулы (I), обычно вводимого, например, в виде разделенных доз до четырех раз в день или в форме регулируемого высвобождения. В одном варианте осуществления разовые дозированные формы для перорального введения содержат примерно от 1 до 50 мг соединения формулы (I), (Ia) или (Ib).

Другими аспектами настоящего изобретения являются способы получения фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления такие способы включают смешивание соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемых солей, с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или инертных наполнителей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или инертным наполнителем, готовят с помощью процедур смешивания, гранулирования и/или нанесения покрытия. В других вариантах осуществления такие композиции необязательно содержат инертные наполнители, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, стимуляторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. В других вариантах осуществления такие композиции стерилизуют.

Пероральные дозированные формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перорально в виде отдельных дозированных форм, где такие дозированные формы включают, но не ограничиваются только ими, капсулы, желатиновые капсулы, капли, таблетки, жевательные таблетки, порошки, гранулы, сиропы, ароматизированные сиропы, растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях, съедобные пенки или взбитые массы и жидкие эмульсии типа масло-в-воде или жидкие эмульсии типа вода-в-масле.

Капсулы, желатиновые капсулы, капсуловидные таблетки, таблетки, жевательные таблетки, порошки или гранулы, использующиеся для перорального введения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли, готовят смешиванием соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним инертным наполнителем с использованием обычных фармацевтических методик смешивания. Неограничивающие примеры инертных наполнителей, использующихся в пероральных дозированных формах, описанных в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, связующие, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, абсорбенты, красители, ароматизаторы, консерванты и подсластители.

Неограничивающие примеры таких связующих включают, но не ограничиваются только ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмальную пасту, предварительно желатинизированный крахмал или другие крахмалы, сахара, желатин, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, трагакантовую камедь, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (только в качестве примера этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), алюмосиликат магния, поливинилпирролидон и их комбинации.

Неограничивающие примеры таких наполнителей включают, но не ограничиваются только ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоты, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления связующее или наполнитель в фармацевтических композициях содержится в количестве, составляющем от примерно 50 до примерно 99 мас.% в пересчете на фармацевтическую композицию или дозированную форму.

Неограничивающие примеры таких разрыхлителей включают, но не ограничиваются только ими, агар-агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбонат кальция, карбонат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, калиевую соль полакрилина, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный крахмал или крахмал маниоки, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгинаты, другие целлюлозы, камеди и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления количество разрыхлителя, использующегося в фармацевтических композициях, составляет от примерно 0,5 до примерно 15 мас.% разрыхлителя, а в других вариантах осуществления количество составляет от примерно 1 до примерно 5 мас.% разрыхлителя.

Неограничивающие примеры таких смазывающих веществ включают, но не ограничиваются только

ими, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, лаурилсульфат натрия, тальк, гидролизованное растительное масло (только в качестве примера арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат, этиллаурат, агар-агар, диоксид кремния, силикагель syloid® (AEROSIL 200, выпускающийся фирмой W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (продающийся фирмой Degussa Co. of Piano, Tex.), CAB-O-SIL (пирогенный диоксид кремния, продающийся фирмой Cabot Co. of Boston, Mass.) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления количество смазывающих веществ, использующихся в фармацевтических композициях, составляет менее примерно 1 мас.% в пересчете на фармацевтические композиции или дозированные формы.

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

В некоторых вариантах осуществления таблетки и капсулы готовят путем равномерного смешивания соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли с жидкими носителями, тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими и при необходимости последующим формованием продукта с приданием необходимой формы. В некоторых вариантах осуществления таблетки готовят прессованием. В других вариантах осуществления таблетки готовят формованием.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в дозированной форме регулируемого высвобождения. Такие дозированные формы используют для обеспечения медленного или регулируемого высвобождения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли. Регулируемое высвобождение обеспечивают, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы, микросферы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дозированные формы регулируемого высвобождения используют для пролонгирования активности соединения формулы (I), уменьшения частоты приема и улучшения соблюдения режима лечения пациентом.

Для введения соединений формулы (I) в виде пероральных жидкостей, таких как растворы, сиропы и эликсиры, их готовят в виде разовых дозированных форм, таких чтобы заданное количество раствора, сиропа или эликсира содержало заранее заданное количество соединения формулы (I). Сиропы готовят путем растворения соединения в подходящем ароматизированном водном растворе, тогда как эликсиры готовят путем использования нетоксичного спиртового разбавителя. Суспензии готовят путем диспергирования соединения в нетоксичном разбавителе. Неограничивающие примеры инертных наполнителей, использующихся в качестве пероральных жидкостей для перорального введения, включают, но не ограничиваются только ими, солибутилизаторы, эмульгаторы, ароматизирующие агенты, консерванты и окрашивающие агенты. Неограничивающие примеры солибутилизаторов и эмульгаторов включают, но не ограничиваются только ими, воду, гликоли, масла, спирты, этоксилированные изостеариловые спирты и простые эфиры полиоксиэтилена с сорбитом. Неограничивающие примеры консервантов включают, но не ограничиваются только ими, бензоат натрия. Неограничивающие примеры ароматизирующих агентов включают, но не ограничиваются только ими, масло мяты перечной или натуральные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители.

Парентеральные дозированные формы.

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

Такие парентеральные дозированные формы вводят в виде стерильных или стерилизуемых растворов, суспензий для инъекций, сухих и/или лиофилизированных продуктов, готовых для растворения или суспендирования в фармацевтически приемлемом разбавителе для инъекции (восстанавливающиеся порошки) и эмульсии. Разбавители, использующиеся в таких дозированных формах, включают, но не ограничиваются только ими, воду для инъекций Фармакопеи США; водные разбавители, такие как, но не ограничиваясь только ими, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстрозу для инъекций, декстрозу и хлорид натрия для инъекций и содержащий лактат раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой разбавители, такие как, но не ограничиваясь только ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные разбавители, такие как, но не ограничиваясь только ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Чрескожные дозированные формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят чрескожно. Такие чрескожные дозированные формы включают пластыри "резервуарного типа" или "матричного типа", которые наносят на кожу и носят в течение определенного периода времени, чтобы обеспечить проникнове-

ние необходимого количества соединения формулы (I). Только в качестве примера, такие чрескожные устройства представляют собой повязку, включающую защитный элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно совместно с носителями, необязательно регулирующий скорость барьерный элемент для доставки соединения к коже реципиента с регулируемой и заранее заданной скоростью в течение продолжительного периода времени и средства для закрепления устройства на коже. В других вариантах осуществления используют матричный чрескожный препарат.

Препараты для чрескожной доставки соединения формулы (I) содержат эффективное количество соединения формулы (I), носитель и необязательно разбавитель. Носители включают, но не ограничиваются только ими, впитывающиеся фармакологически приемлемые растворители для содействия проникновению через кожу реципиента, такие как вода, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления такие системы чрескожной доставки содержат вещества, усиливающие проникновение, содействующие доставке в ткань одного или большего количества соединений формулы (I). Такие вещества, усиливающие проникновение, включают, но не ограничиваются только ими, ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеиловый и тетрагидрофуриловый спирт; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; разные марки коллидона (повидон, поливидон); мочевины; и различные растворимые или нерастворимые в воде сложные эфиры сахаров, такие как Tween 80 (полисорбат 80) и Span 60 (сорбитанмоностеарат).

В других вариантах осуществления pH такой чрескожной фармацевтической композиции или дозированной формы, или ткани, на которую наносят фармацевтическую композицию или дозированную форму, регулируют для улучшения доставки одного или большего количества соединений формулы (I). В других вариантах осуществления для улучшения доставки регулируют полярность растворителя, носителя, его ионную силу или тоничность. В других вариантах осуществления для улучшения доставки добавляют такие соединения, как стеараты, чтобы изменить гидрофильность или липофильность одного или большего количества соединений формулы (I). В некоторых вариантах осуществления такие стеараты выступают в качестве разбавителя липидов в препарате, в качестве эмульгирующего агента или поверхностно-активного вещества и в качестве агента, улучшающего доставку или улучшающего проницаемость. В других вариантах осуществления для дополнительного изменения характеристик полученной композиции используют различные соли, гидраты соединения формулы (I).

Местные дозированные формы.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем местного нанесения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, в виде лосьонов, гелей, мазей, растворов, эмульсий, суспензий или кремов. Препаратами, подходящими для местного нанесения на кожу, являются водные растворы, мази, кремы или гели, тогда как препаратами для введения в глаза являются водные растворы. Такие препараты необязательно содержат солубилизаторы, стабилизаторы, агенты, увеличивающие тоничность, буферы и консерванты.

Такие препараты местного применения содержат по меньшей мере один носитель и необязательно по меньшей мере один разбавитель. Такие носители и разбавители включают, но не ограничиваются только ими, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления такие препараты местного применения содержат вещества, усиливающие проникновение, содействующие доставке в ткань одного или большего количества соединений формулы (I). Такие вещества, усиливающие проникновение, включают, но не ограничиваются только ими, ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеиловый и тетрагидрофуриловый спирт; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамид; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; разные марки коллидона (повидон, поливидон); мочевины; и различные растворимые или нерастворимые в воде сложные эфиры Сахаров, такие как Tween 80 (полисорбат 80) и Span 60 (сорбитанмоностеарат).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят путем ингаляции. Дозированные формы для ингаляционного введения готовят в виде аэрозолей или сухих порошков. Аэрозольные препараты для ингаляционного введения содержат раствор или мелкодисперсную суспензию соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе. Кроме того, такие фармацевтические композиции необязательно содержат порошкообразную основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, и необязательно модификатор характеристик, такой как L-лейцин или другая аминокислота, и/или соли металлов стеариновой кислоты, такие как стеарат магния или кальция.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) необходимо вводить непосредственно в легкие путем ингаляции с использованием мерного дозирующего ингалятора ("DI"), в которых используется контейнер, который содержит подходящий низкоккипный пропеллент, например дихлор-

дифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ, или ингалятор для сухих порошков (DPI), в котором порция газа используется для образования внутри контейнера облака сухого порошка, которое затем вдыхает пациент. В некоторых вариантах осуществления готовят капсулы и патроны из желатина для использования в ингаляторе или устройстве для вдувания порошка, содержащие порошкообразную смесь соединения формулы (I) и порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) доставляют в легкие с использованием устройства для распыления жидкости и в таком устройстве используют сопло с отверстиями очень небольшого размера для распыления жидких лекарственных препаратов, которые затем можно вдохнуть непосредственно в легкие. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) доставляют в легкие с использованием устройства для распыления типа небулайзера, когда устройство типа небулайзера образует аэрозоли жидких лекарственных препаратов с помощью ультразвука и образует мелкие частицы, которые можно легко вдохнуть. В других вариантах осуществления, соединения формулы (I) доставляют в легкие с использованием электрогидродинамического ("EHD") аэрозольного устройства, когда в таких EHD аэрозольных устройствах используется электрическая энергия для распыления жидких растворов или суспензий лекарственных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем изобретении, также содержит один или большее количество усилителей абсорбции. В некоторых вариантах осуществления такие усилители абсорбции включают, но не ограничиваются только ими, гликохолат натрия, капринат натрия, N-лаурил-β-D-мальтопиранозид, ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота) и смешанные мицеллы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят назально. Дозированные формы для назального введения готовят в виде аэрозолей, растворов, капель, гелей или сухих порошков.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ректально в виде суппозиторий, клизм, мазей, кремов, ректальных пен или ректальных гелей. В некоторых вариантах осуществления такие суппозитории готовят из жировых эмульсий или суспензий, масла какао или других глицеридов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в глаза, в виде глазных капель. Такие препараты представляют собой водные растворы, которые необязательно содержат солиоблизаторы, стабилизаторы, агенты, усиливающие тоничность, буферы и консерванты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в уши в виде ушных капель. Такие препараты представляют собой водные растворы, которые необязательно содержат солиоблизаторы, стабилизаторы, агенты, усиливающие тоничность, буферы и консерванты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, готовят в виде препаратов-депо. Такие препараты вводят путем имплантации (например, подкожной или внутримышечной) или путем внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления такие препараты содержат полимерные или гидрофобные вещества (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ионообменные смолы, или представляют собой умеренно растворимые производные, например, умеренно растворимую соль.

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

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

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

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

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения для лечения грибковых заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR7.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для перорального введения

ния для лечения рака, связанного с TLR7.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для внутривенного введения для лечения рака, связанного с TLR7.

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

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения для лечения кожных заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR7.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения для лечения старческого кератоза. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для местного введения в виде крема для лечения старческого кератоза.

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

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, адаптированы для введения путем ингаляции для лечения респираторных заболеваний и/или нарушений, связанных с TLR7. В некоторых вариантах осуществления респираторным заболеванием является аллергическая астма.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) и его фармацевтически приемлемым солям и фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, и/или его фармацевтически приемлемые соли, для применения для активации активности TLR7 и тем самым используются для предупреждения или лечения заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7. Такие соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции являются агонистами TLR7.

Также имеются способы лечения субъекта, страдающего от заболевания и/или нарушения, связанного с активностью TLR7, где способы включают введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по отдельности или в качестве части фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7.

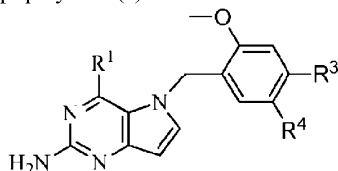
Комбинированное лечение.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят по отдельности (без дополнительного терапевтического средства) для лечения одного или большего количества заболеваний и/или нарушений, связанных с активностью TLR7, описанного в настоящем изобретении.

В других вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациенту, который ранее не подвергался или в настоящее время не подвергается лечению другим терапевтическим средством.

Некоторые аспекты и примеры настоящего изобретения приведены в представленном ниже перечне пронумерованных вариантов осуществления. Следует понимать, что характеристики, указанные для каждого варианта осуществления, можно объединить с другими указанными характеристиками и получить другие варианты осуществления.

1. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли, отдельные изомеры и смеси изомеров обладают структурой, описываемой формулой (I)



Формула (I)

R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;

R^4 означает H, и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$,

$-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$,
или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OR^7$, $-L_4R^{12}$, $L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$,
 $-N(R^{11})_2$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$;

L_1 означает $-(CH_2)_m-$;

L_2 означает $-(CH_2)_m-$;

L_3 означает $-(CH_2)_m-$;

L_4 означает $-(CH_2)_m-$;

L_5 означает $-(CH_2)_m-$;

L_6 означает $-(CH_2)_mO(CH_2)_m-$;

R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;

R^7 означает $-C_1-C_3$ -алкил;

R^9 означает L_1OH ;

каждый R^{11} независимо выбран из H или $-C_1-C_3$ -алкила;

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

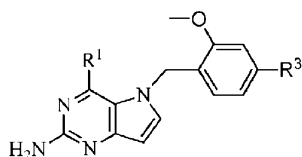
b) незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;

c) 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, замещенный группой C_1-C_3 -алкил; или

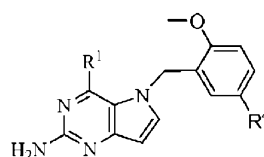
d) незамещенный фенил; и

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

2. В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) является соединение формулы (Ia) или (Ib)



Формула (Ia)



Формула (Ib).

4. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) или (Ib)

R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;

R^4 означает H, и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$,
 $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$;

или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$, $CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$,
 $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $L_2C(=O)OR^7$ или $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;

L_1 означает $-CH_2-$;

L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

L_3 означает $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

L_4 означает $-CH_2-$;

L_5 означает $-CH_2CH_2-$;

L_6 означает $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;

R^7 означает метил, этил или пропил;

R^9 означает L_1OH ; каждый R^{11} независимо выбран из $-C_1-C_3$ -алкила;

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

b) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;

c) пиперазинил, замещенный группой C_1-C_3 -алкил; или

d) незамещенный фенил.

4. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Ia) или (Ib)

R^1 означает $-NHR^6$;

R^4 означает H, и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$,
 $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$;

или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$, $CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$,
 $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $L_2C(=O)OR^7$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$ или $-N(R^{11})_2$;

L_1 означает $-CH_2-$;

L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

L_3 означает $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

L_4 означает $-CH_2-$;

L_5 означает $-CH_2CH_2-$;

- L_6 означает $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^7 означает метил, этил или пропил;
 R^9 означает L_1OH ; каждый R^{11} независимо выбран из $-C_1$ - C_3 -алкила; и
 R^{12} означает:
 а) $-N(R^{11})_2$;
 б) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;
 с) пиперазинил, замещенный группой C_1 - C_3 -алкил; или
 д) незамещенный фенил.
5. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, и R^4 означает H;
 или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;
 R^6 означает $-C_4$ - C_6 -алкил;
 L_2 означает $-(CH_2)_m-$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m-$;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов,
 независимо выбранных из N и O; и
 каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
6. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)L_2R^{12}$, и R^4 означает H;
 R^6 означает $-C_4$ - C_6 -алкил;
 L_2 означает $-(CH_2)_m-$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m-$;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов,
 независимо выбранных из N и O;
 и каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
7. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ и R^4 означает H;
 или R^3 означает H, и R^4 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$, и
 R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
10. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)L_2R^{12}$, и R^4 означает H;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$,
 и R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
9. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$;
 или R^3 означает $-L_4R^{12}$, и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)_m-$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m-$;
 R^6 означает $-C_4$ - C_6 -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов,
 независимо выбранных из N и O;
 и каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
10. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H, и R^4 означает $-L_4R^{12}$; или
 R^3 означает $-L_4R^{12}$, и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)_m-$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m-$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ,

и R¹² означает незамещенный пиперазинил.

11. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib)

R¹ означает -NHR⁶ или -NHCHR⁶R⁹;

R³ означает H, и R⁴ означает -N(R¹¹)₂;

L₁ означает -(CH₂)_n;

R⁶ означает -C₄-алкил или -C₅-алкил;

R⁹ означает L₁OH,

и каждый R¹¹ означает H.

12. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из группы, включающей

2-(диметиламино)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенокси)ацетат; 2-(2-(диметиламино)этокси)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенокси)ацетат; метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат; этил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат; метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетат; 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат; 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат; 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат; 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)пропаноат; (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат; (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат; (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат; (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат; 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-(2E)-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)проп-2-еноат; 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)пропаноат; 2-(бензилокси)-2-оксоэтил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-(дипропилкарбамоил)метил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-(диметиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат; 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-гидроксиэтил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 4-(диметиламино)бутил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-(морфолин-4-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат; 2-(диметиламино)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат; 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат; 2-(морфолин-4-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат; 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат; (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол; 5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин; 5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин, (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол и 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин.

13. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из группы, включающей

2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат; 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат; 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат и 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)пропаноат.

14. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) соединение выбрано из группы, включающей

(S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол; 5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин; 5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пирими-

дин-2,4-диамин, (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол и 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин.

15. Другим вариантом осуществления являются фармацевтические композиции, обладающие агонистической активностью в отношении TLR7, которые включают терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления таких фармацевтических композиций фармацевтическую композицию готовят для внутривенного введения, введения в стекловидное тело, внутримышечного введения, перорального введения, ректального введения, ингаляции, назального введения, местного введения, введения в глаза или введения в уши. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, препарата для ингаляции, раствора назального спрея, суппозитория, раствора, эмульсии, мази, глазных капель или ушных капель.

16. Другим вариантом осуществления является применение соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7.

17. В некоторых вариантах осуществления применения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

18. В некоторых вариантах осуществления такого применения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболеванием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

19. В некоторых вариантах осуществления такого применения соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) для изготовления лекарственного средства заболеванием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

20. Другим вариантом осуществления являются способы лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, где способ включает введение в систему или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемых солей и тем самым лечение заболевания или нарушения.

21. В некоторых вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, заболеванием или патологическим состоянием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

22. В некоторых вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

23. В некоторых вариантах осуществления таких способов лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью TLR7, заболеванием или патологическим состоянием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

24. Другим вариантом осуществления является применение соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) в способе медицинского лечения, где способ медицинского лечения предназначен для лечения заболевания, связанного с активностью рецептора TLR7, где заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, кожное заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

25. В некоторых вариантах осуществления такого применения в способе медицинского лечения заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

26. В некоторых вариантах осуществления такого применения в способе медицинского лечения заболеванием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

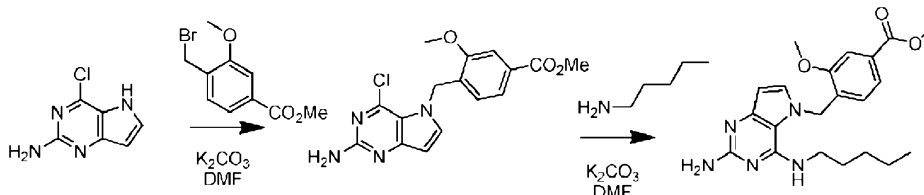
Примеры

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение некоторых типичных соединений формулы (I). В таблице приведены значения TLR7 EC₅₀ (нМ) для человека, полученные с использованием этих

типичных соединений.

Синтез типичных соединений.

Пример 1. Синтез метил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоата



Стадия 1. Получение метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата.

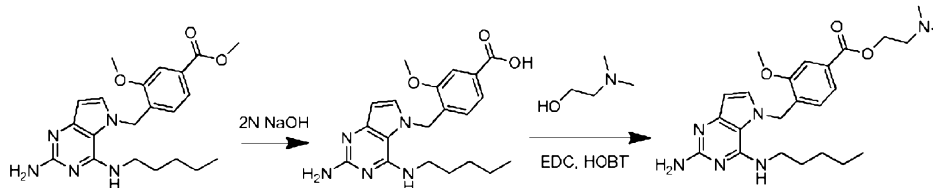
Метил-3-метокси-4-метилбензоат (имеется в продаже, 1,0 экв.) растворяли в хлороформе (0,1М) и обрабатывали N-бромсукцинимидом (1,1 экв.) и азобисизобутиронитрилом (AIBN, каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали с помощью ISCO (колонка с силикагелем, EtOAc/гексаны) и получали метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат в виде белого твердого вещества.

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

4-Хлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2-амин (имеется в продаже, 1 экв.) растворяли в NMP (0,1М) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂. Добавляли карбонат калия (1 экв.), затем добавляли метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат (полученный на предыдущей стадии, 1 экв.) и получали суспензию.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) указывала на полное превращение в метил-4-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат. Добавляли *n*-пентиламин (2 экв.), затем карбонат калия (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии ISCO (0-100% EtOAc в гексанах) и получали указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ 7,53 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,48 (д.д, 1H), 7,40 (уш.с, 2H), 7,34 (т, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,40 (к, 2H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,17-1,07 (м, 2H), 0,97-0,87 (м, 2H), 0,73 (т, 3H). LRMS (масс-спектрометрия низкого разрешения) [M+H]=398,2.

Пример 2. 2-(Диметиламино)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат



Стадия 1. Получение 4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензойной кислоты.

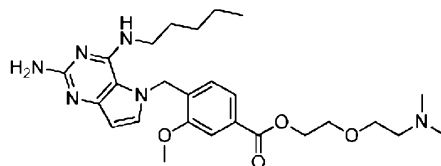
Метил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат (1 экв., пример 1) суспендировали в смеси ТГФ-метанол (5:1, 1М), и обрабатывали 2н. NaOH (10 экв.). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и лиофилизировали и получали искомое соединение в виде белого порошкообразного вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃-CD₃OD): δ 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,62 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,53 (т, 2H), 1,46-1,42 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H), 0,82 (т, 3H). LRMS [M+H]=384,2.

Стадия 2. Получение 2-(диметиламино)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоата.

4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксибензойную кислоту (полученную на предыдущей стадии, 1 экв.) растворяли в ДМФА (0,2 М), и обрабатывали 3-(этилиминометиленамино)-*N,N*-диметилпропан-1-амином (EDC, 2 экв.) и 1-гидроксibenзотриазолом (HOBT, 2 экв.). Через 5 мин добавляли 2-(диметиламино)этиловый спирт (5 экв.) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры содержимое выливали в такой же объем насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали 30% изопропанолом в хлороформе. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,71 (с, 1H),

7,65 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,67 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 3,52 (т, 2H), 2,99 (с, 6H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H), 1,10-1,06 (м, 2H), 0,84 (т, 3H). LRMS $[M+H]=455,3$.

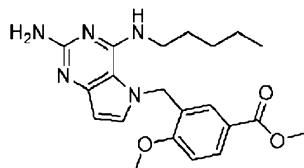
Пример 3. 2-(2-(Диметиламино)этокси)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат



Получение 2-(2-(диметиламино)этокси)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоата.

2-(2-(Диметиламино)этокси)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат получали из 4-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензойной кислоты (пример 2, стадия 1) и 2-(2-(диметиламино)этокси)этанола по той же методике, как приведенная в примере 2, стадия 2. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,67 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,51 (т, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,90-3,84 (м, 4H), 3,62 (т, 2H), 3,52 (т, 2H), 2,89 (с, 6H), 1,48-1,44 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,82 (т, 3H). LRMS $[M+H]=499,3$.

Пример 4. Метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоат



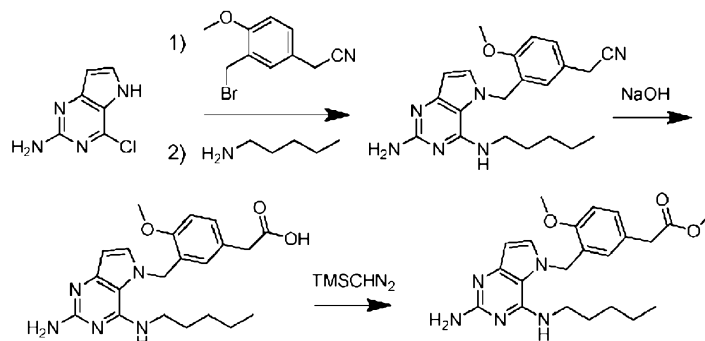
Стадия 1. Получение метил-3-(бромметил)-4-метоксибензоата.

Метил-3-(бромметил)-4-метоксибензоат получали по той же методике, как метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат (пример 1, стадия 1), с использованием метил-4-метокси-3-метилбензоата вместо метил-3-метокси-4-метилбензоата.

Стадия 2. Получение метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоата.

Метил-3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоат получали по той же методике, как приведенная в примере 1, стадия 2, с использованием метил-3-(бромметил)-4-метоксибензоата (полученного на предыдущей стадии) вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7,90 (д.д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,32 (м, 2H), 1,46-1,38 (м, 2H), 1,20-1,10 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,77 (т, 3H). LRMS $[M+H]=398,2$.

Пример 5. Метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат



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

2-(4-Метокси-3-метилфенил)ацетонитрил (имеется в продаже, 1,0 экв.) растворяли в тетрахлориде углерода (0,1M) и обрабатывали N-бромсукцинимидом (1,1 экв.) и бензоилпероксидом (каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи при облучении осветительным устройством мощностью 200 Вт. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь очищали с помощью ISCO (колонка с силикагелем, EtOAc/гексаны) и получали 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрил в виде белого твердого вещества.

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

метоксифенил)ацетонитрила.

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрил получали по той же методике, как приведенная в примере 1, стадия 2, с использованием 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенил)ацетонитрила (получен на предыдущей стадии) вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата. LRMS [M+H]=379,2.

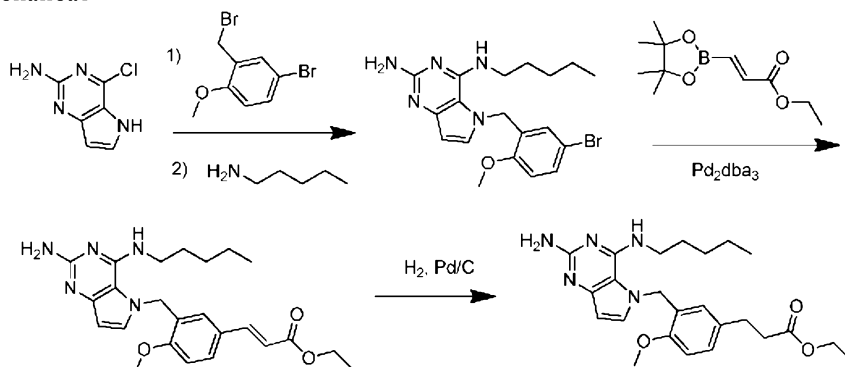
Стадия 3. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты.

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрил (получен на предыдущей стадии) суспендировали в смеси EtOH: 4н. NaOH (об./об.=1:2, 0,1М). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После нейтрализации 1н. HCl 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусную кислоту собирали фильтрованием в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ (d-DMSO): δ 7,38 (д, 1H), 7,25 (уш. с, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,29-1,20 (м, 2H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,82 (т, 3H). LRMS [M+H]=398,2.

Стадия 4. Получение метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата.

К суспензии 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (1 экв., полученной на предыдущей стадии) в толуоле и метаноле (9:1 об./об., 1М) добавляли триметилсилилдиазометан (2н. раствор в диэтиловом эфире, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем концентрировали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO (колонка с силикагелем) и получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,23 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,33 (д, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,38-3,33 (м, 2H), 1,38-1,29 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 2H), 1,11-1,05 (м, 2H), 0,85 (т, 3H). LRMS [M+H]=412,2.

Пример 6. Этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат



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

4-Бром-2-(бромметил)-1-метоксибензол получали по той же методике, как метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат (пример 1, стадия 1), с использованием 4-бром-1-метокси-2-метилбензола (имеется в продаже) вместо метил-3-метокси-4-метилбензоата.

Стадия 2. Получение 5-(5-бром-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамина.

5-(5-Бром-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин получали по той же методике, как приведенная в примере 1, стадия 2, с использованием 4-бром-2-(бромметил)-1-метоксибензола (полученного на предыдущей стадии) вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата.

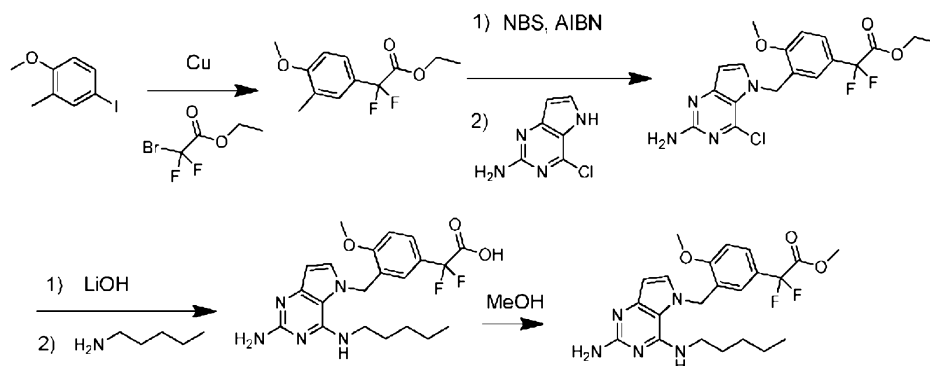
Стадия 3. Получение (Е)-этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилата.

5-(5-Бром-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин (полученный на предыдущей стадии, 1 экв.), (Е)-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (1,5 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,1 экв.), 2-дихлоргексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (Sphos, 0,2 экв.) и K₃PO₄ (2 экв.) растворяли в смеси 4:1 н-бутанол:вода (0,1М). После дегазации N₂ сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разлагали таким же объемом насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

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

(Е)-Этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат (полученный на предыдущей стадии, 1 экв.) и 10% палладий на угле (0,1 экв.) суспендировали в этаноле (0,1М). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме и неочищенное вещество очищали с помощью ИСО (ДХМ-ЕтОАс, силикагель) и получали продукт в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,19 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,36 (д, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,05 (к, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,38 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,47 (т, 2H), 1,39-1,32 (м, 2H), 1,28-1,18 (м, 2H), 1,20 (т, 3H), 1,12-1,06 (м, 2H), 0,86 (т, 3H). LRMS $[M+H]=440,3$.

Пример 7. Метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетат



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

К раствору 4-йод-1-метокси-2-метилбензола (имеется в продаже, 1 экв.) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2 экв.) в ДМФА (0,3М) добавляли порошкообразную Cu (3 экв.). Реакционную взвес нагрели при 80°C в течение 1,5 дней, реакционную смесь разлагали насыщенным раствором NaH_2PO_4 (водным) и экстрагировали этилацетатом. Органические вещества сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали указанный в заголовке продукт.

Стадия 2. Получение этил-2-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата.

Этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетат (полученный на предыдущей стадии) растворяли в CCl_4 (0,3М). Добавляли NBS (1,0 экв.) и AIBN (0,05 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали бесцветное масло. К раствору имеющегося в продаже 4-хлор-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2-амин (1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,3 экв.) в ДМФА добавляли полученное выше масло (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали 10% MeOH/ДХМ (об./об.). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

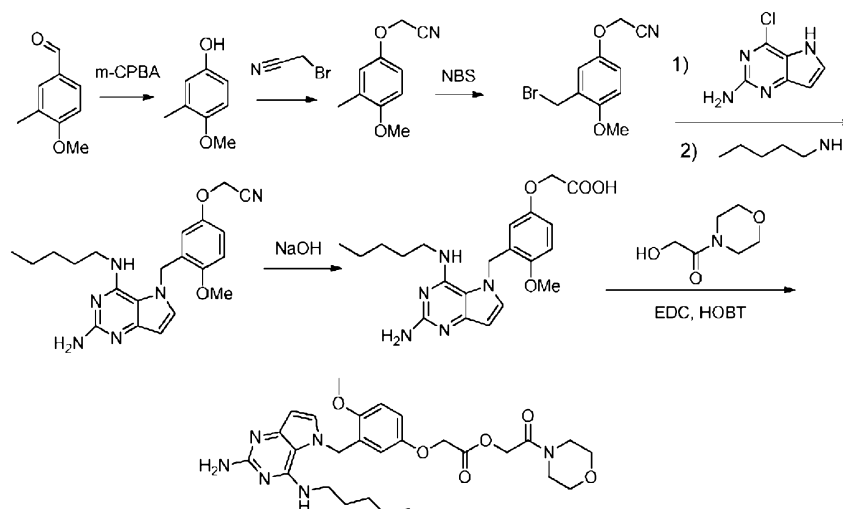
Стадия 3. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты.

К раствору этил-2-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата (полученного на предыдущей стадии) в смеси вода/MeOH (1:1 об./об., 0,3М) добавляли LiOH (1,4 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагали 1н. HCl (1,0 экв.). Раствор концентрировали и остаток использовали в следующей реакции без очистки. К раствору полученного выше остатка в NMP (0,1М) добавляли пентиламин (3,0 экв.). Раствор нагревали при 100°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры для очистки с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с обращенной фазой и получали 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусную кислоту в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Получение метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата.

Метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (полученной на предыдущей стадии) и метанола по той же методике, как приведенная в примере 2, стадия 2. 1H ЯМР ($CD_3OD-CDCl_3$): δ 7,53 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 1,36-1,28 (м, 2H), 1,23-1,13 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 2H), 0,77 (т, 3H). LRMS $[M+H]=448,2$.

Пример 8. 2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат



Стадия 1. Получение 4-метокси-3-метилфенола.

4-Метокси-3-метилбензальдегид (имеется в продаже, 1 экв.) растворяли в ДХМ (0,4М) и медленно добавляли м-ХПБК (м-хлорпербензойная кислота) (2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, за протеканием реакции следили путем анализа с помощью LCMS. Добавляли избыточное количество водного раствора тиосульфата натрия. После добавления такого же объема смеси 1:1 2н. NaOH и метанола смесь перемешивали в течение 30 мин и нейтрализовывали до pH 7-8 1н. HCl и водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали ДХМ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью ISCO (этилацетат/гексан, силикагель) и получали указанный в заголовке продукт.

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

4-Метокси-3-метилфенол (полученный на предыдущей стадии, 1 экв.) растворяли в ДМФА (0,5М), добавляли карбонат цезия (2,5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли бромацетонитрил (4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, за протеканием реакции следили путем анализа с помощью LCMS. Реакционную смесь фильтровали через силикагель. После выпаривания органического растворителя, остаток очищали с помощью ISCO (этилацетат/гексан, силикагель) и получали искомое соединение.

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

2-(3-(Бромметил)-4-метоксифенокси)ацетонитрил получали по той же методике, как метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат (пример 1, стадия 1), с использованием 2-(4-метокси-3-метилфенокси)ацетонитрила (полученного на предыдущей стадии) вместо метил-3-метокси-4-метилбензоата.

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

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрил получали по той же методике, как приведенная в примере 1, стадия 2, с использованием 2-(3-(бромметил)-4-метоксифенокси)ацетонитрила вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата.

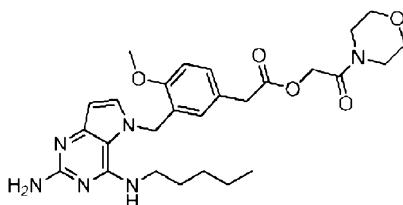
Стадия 5. Получение 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты.

2-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусную кислоту получали по той же методике, как 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусную кислоту (пример 5, стадия 3, с использованием 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетонитрила (полученного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрила.

Стадия 6. Получение 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата.

2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (предыдущая стадия) и 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола вместо 2-(диметиламино)этилового спирта по той же методике, как приведенная в примере 2, стадия 2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,35 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,19 (д, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,69-3,64 (м, 4H), 3,55 (т, 2H), 3,48-3,44 (м, 4H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,33-1,24 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS [M+H]=541,3.

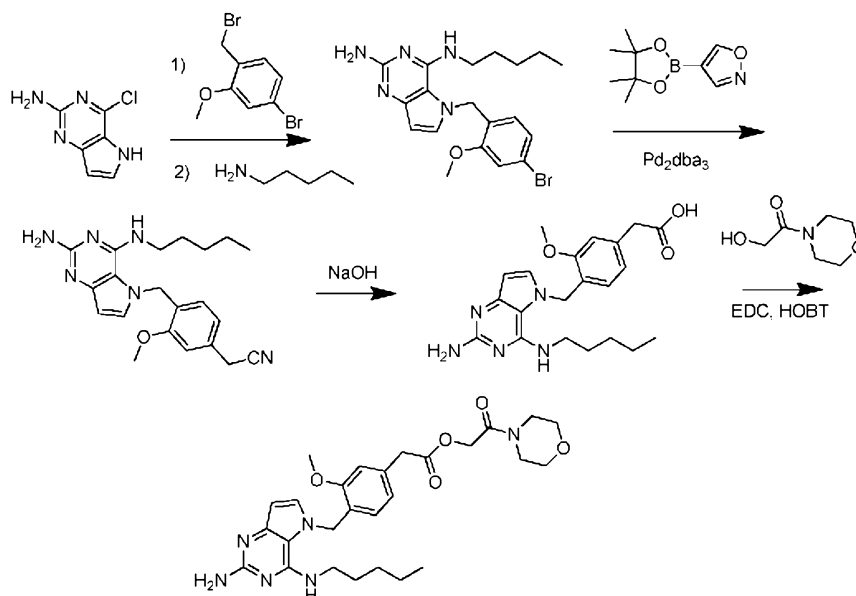
Пример 9. 2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат



Получение 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата.

2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 5, стадия 3) и 2-гидрокси-1-морфолиноэтанона по той же методике, как 2-(диметиламино)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат (пример 2, стадия 2). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,28 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,65 (т, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 1,43-1,36 (м, 2H), 1,30-1,22 (м, 2H), 1,14-1,06 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 525,3$.

Пример 10. 2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат



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

4-Бром-1-(бромметил)-2-метоксибензол получали по той же методике, как метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат (пример 1, стадия 1), с использованием 4-бром-2-метокси-1-метилбензола (имеется в продаже) вместо метил-3-метокси-4-метилбензоата.

Стадия 2. Получение 5-(4-бром-2-метоксибензил)- N^4 -пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина.

5-(4-Бром-2-метоксибензил)- N^4 -пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин получали по той же методике, как приведенная в примере 1, стадия 2, с использованием 4-бром-1-(бромметил)-2-метоксибензола (полученного на предыдущей стадии) вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата.

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

5-(4-Бром-2-метоксибензил)- N^4 -пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин (полученный на предыдущей стадии, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,2 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,1 экв.), KF (1н. раствор, 3 экв.) добавляли к DMSO (0,2M). Сосуд герметизировали и нагревали при 130°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и получали искоемое соединение в виде коричневатого твердого вещества.

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

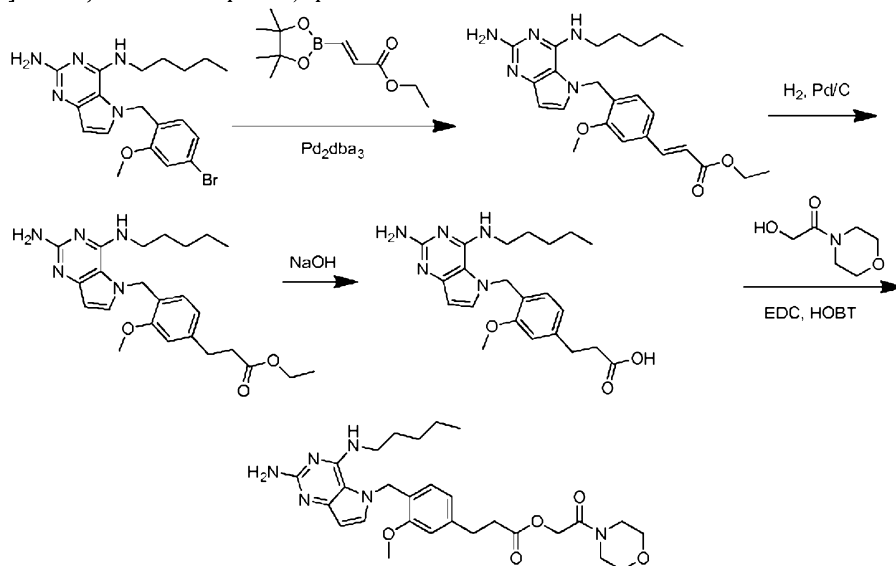
2-(4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусную кислоту получали по той же методике, как 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)уксусную кислоту (пример 5, стадия 3), с использованием 2-

(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетонитрила (полученного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетонитрила.

Стадия 5. Получение 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (предыдущая стадия) и 2-гидрокси-1-морфолиноэтанона по той же методике, как приведенная в примере 2, стадия 2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,25 (д, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,65 (т, 4H), 3,55 (т, 2H), 3,43 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,17-1,09 (мт, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS [M+H]=525,3.

Пример 11. 2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)пропаноат



Стадия 1. Получение (Е)-этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)акрилата.

(Е)-Этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)акрилат получали из 5-(4-бром-2-метоксифенил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамина (пример 10, стадия 2) по той же методике, как (Е)-этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат (пример 6, стадия 3).

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

Этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат получали из (Е)-этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)акрилата (предыдущая стадия) по той же методике, как (Е)-этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат (пример 6, стадия 4).

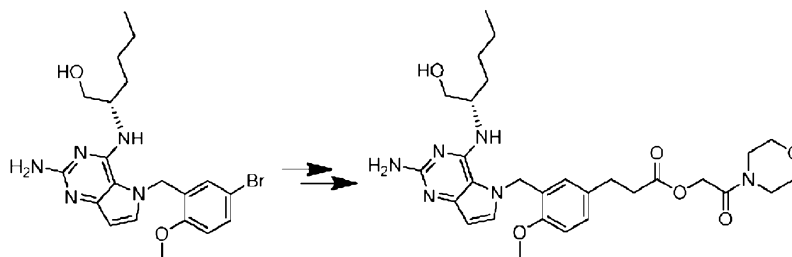
Стадия 3. Получение 3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропановой кислоты.

3-(4-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропановую кислоту получали из этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноата (предыдущая стадия) по той же методике, как 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусную кислоту (пример 8, стадия 5).

Стадия 4. Получение 2-морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноата.

2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат получали из 3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропановой кислоты (предыдущая стадия) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,36 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,65 (т, 4H), 3,56-3,41 (м, 6H), 2,97 (т, 2H), 2,76 (т, 2H), 1,52-1,45 (м, 2H), 1,34-1,25 (м, 2H), 1,20-1,11 (м, 2H), 0,88 (т, 3H). LRMS [M+H]=539,3.

Пример 12. (S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат



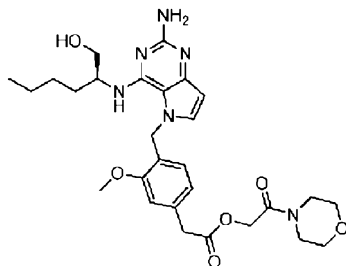
Стадия 1. Получение (S)-2-((2-амино-5-(5-бром-2-метоксибензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола.

(S)-2-((2-Амино-5-(5-бром-2-метоксибензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол получали по той же методике, как метил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоат (пример 1), с использованием (S)-2-аминогексан-1-ола (имеется в продаже) вместо н-пентиламина и 4-бром-1-(бромметил)-2-метоксибензола (пример 10, стадия 1) вместо метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоата.

Стадия 2. Получение (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата.

(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат получали по той же методике, как (Е)-этил-3-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)акрилат (пример 11, стадии 1-4), с использованием (S)-2-((2-амино-5-(5-бром-2-метоксибензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола (получен на предыдущей стадии) вместо 5-(4-бром-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,12 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,49 (д, 1H), 5,33 (д, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,64-3,60 (м, 4H), 3,54-3,29 (м, 6H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 2H), 1,40-0,85 (м, 6H), 0,75 (м, 3H). LRMS [M+H]=569,3.

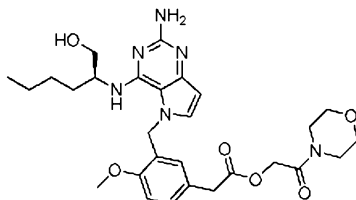
Пример 13. (S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат



(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат.

(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил) ацетат получали по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил) ацетат (пример 10), с использованием (S)-2-аминогексан-1-ола (имеется в продаже) вместо н-пентиламина. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,50 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,65 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,42-4,36 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,64 (т, 4H), 3,55 (т, 2H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,44 (т, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 2H), 1,05-0,91 (м, 2H), 0,82 (т, 3H). LRMS [M+H]=555,3.

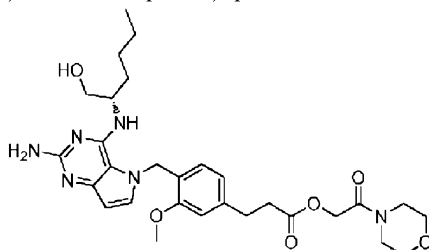
Пример 14. (S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат



(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат.

(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил) ацетат получали по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетат (пример 9), с использованием (S)-2-аминогексан-1-ола (имеется в продаже) вместо пентиламина. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,20 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,89 (д, 1H), 4,56 (к, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,62-3,58 (м, 4H), 3,54-3,49 (м, 4H), 3,30-3,24 (м, 2H), 1,35-0,95 (м, 6H), 0,76 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=555,3$.

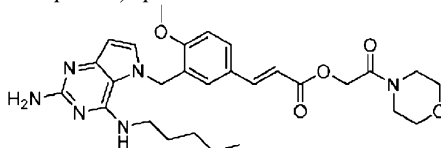
Пример 15. (S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат



(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат.

(S)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноат получали по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат (пример 17), с использованием (S)-2-аминогексан-1-ола (имеется в продаже) вместо пентиламина. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,34 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,56 (д, 1H), 5,32 (д, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,28-4,22 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,66 (т, 4H), 3,55 (т, 1H), 3,46-3,43 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,75 (т, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H), 1,25-1,09 (м, 2H), 1,02-0,90 (м, 2H), 0,82 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=569,3$.

Пример 16. 2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтил (2E)-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)проп-2-еноат



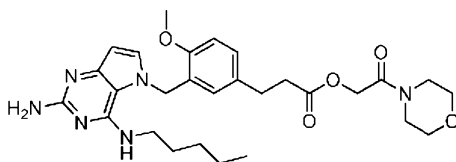
Стадия 1. Получение (E)-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловой кислоты.

(E)-3-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловую кислоту получали из (E)-этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилата (пример 6, стадия 3) по той же методике, как 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусную кислоту (пример 8, стадия 5).

Стадия 2. Получение (E)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилата.

(E)-2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акрилат получали из (E)-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)акриловой кислоты (предыдущая стадия) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6). ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,61 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,32 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,70-3,66 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 6H), 1,52-1,45 (м, 2H), 1,29-1,21 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H), 0,84 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=537,3$.

Пример 17. 2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)пропаноат



Стадия 1. Получение 3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропановой кислоты.

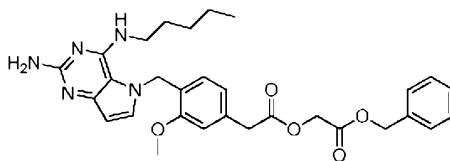
3-(3-((2-Амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)про-

пановую кислоту получали из этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата (пример 6) по той же методике, как 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)уксусную кислоту (пример 8, стадия 5).

Стадия 2. Получение 2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата.

2-Морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноат получали из 3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропановой кислоты (предыдущая стадия) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,67-3,64 (м, 4H), 3,58-3,49 (м, 4H), 3,43 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,62 (т, 2H), 1,54-1,42 (м, 2H), 1,35-1,24 (м, 2H), 1,18-1,10 (м, 2H), 0,88 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+=539,3$.

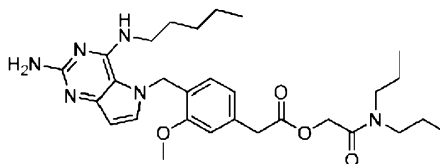
Пример 18. 2-(Бензилокси)-2-оксоэтил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат



Получение бензил-2-(2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетокси)ацетата.

Бензил-2-(2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетокси)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием бензил-2-гидроксиацетата (имеется в продаже) вместо 2-гидроксид-1-морфолиноэтанона. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,73 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,36-7,32 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 3,51 (т, 2H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,20-1,11 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+=546,3$.

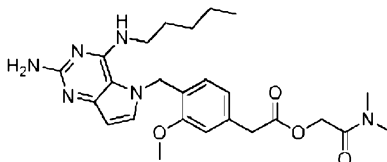
Пример 19. 2-(Дипропилкарбамоил)метил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат



Получение 2-(дипропиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-(Дипропиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-гидрокси-N,N-дипропилацетида (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанона. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,38 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 1,69-1,46 (м, 6H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H), 0,94 (т, 3H), 0,88 (т, 6H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]^+=539,3$.

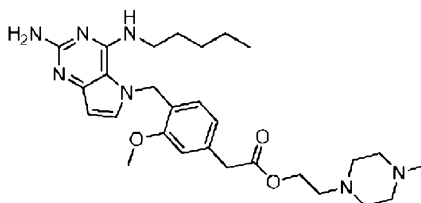
Пример 20. 2-(Диметиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат



Получение 2-(диметиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-(Диметиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-гидрокси-N,N-диметилацетамида (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,28 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,41 (т, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,47-1,39 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 2H), 1,19-1,10 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS [M+H]=483,3.

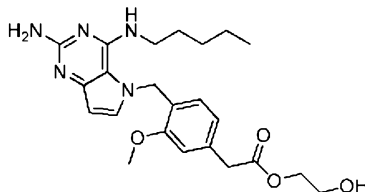
Пример 21. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-{{2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил}-3-метоксифенил)ацетат



Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,31 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,21 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,45 (т, 2H), 2,61 (т, 2H), 2,55-2,33 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS [M+H]=524,3.

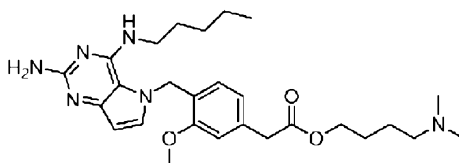
Пример 22. 2-Гидроксиэтил-2-(4-{{2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил}-3-метоксифенил)ацетат



Получение 2-гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-Гидроксиэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием этан-1,2-диола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,25 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,15 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,72 (т, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,39 (т, 2H), 1,45-1,38 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 2H), 0,86 (т, 3H). LRMS [M+H]=442,2.

Пример 23. 4-(Диметиламино)бутил-2-(4-{{2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил}метил}-3-метоксифенил)ацетат

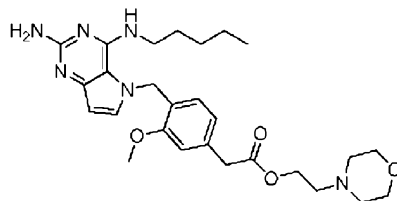


Получение 4-(диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

4-(Диметиламино)бутил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-

морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 4-(диметиламино)бутан-1-ола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,26 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,10 (т, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,39 (т, 2H), 2,32 (т, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,65-1,59 (м, 2H), 1,53-1,38 (м, 4H), 1,31-1,23 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=497,3$.

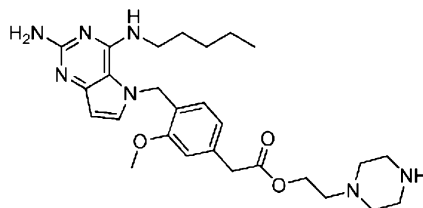
Пример 24. 2-(Морфолин-4-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат



Получение 2-морфолиноэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

2-Морфолиноэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-морфолиноэтанола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,34 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,23 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,59 (т, 4H), 3,49 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,42 (т, 4H), 1,52-1,45 (м, 2H), 1,33-1,25 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H), 0,88 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=511,3$.

Пример 25. 2-(Пиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат



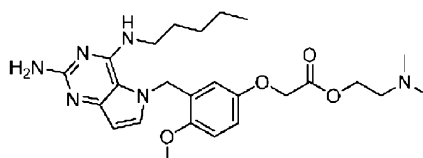
Стадия 1. Получение трет-бутил-4-(2-(2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата.

трет-Бутил-4-(2-(2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат получали из 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (пример 10, стадия 4) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола.

Стадия 2. Получение 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата.

Трет-бутил-4-(2-(2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (1 экв., получен на предыдущей стадии) растворяли в ДХМ (0,033М) и обрабатывали TFA (трифторуксусная кислота) (40 экв.) при комнатной температуре в течение 6 ч. ДХМ удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (ACN (ацетонитрил)/вода) и получали продукт в виде белого порошкообразного вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ 7,36 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,30 (т, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,27 (т, 4H), 2,97 (т, 4H), 2,93 (т, 2H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,32-1,25 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=510,3$.

Пример 26. 2-(Диметиламино)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат

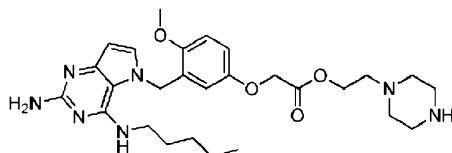


Получение 2-(диметиламино)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-

ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата.

2-(Диметиламино)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (пример 8, стадия 5) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-(диметиламино)этанола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,36(д, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 6,88 (д, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,18 (д, 1Н), 5,46 (с, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,75 (т, 2Н), 3,49 (т, 2Н), 2,88 (т, 2Н), 2,60 (с, 6Н), 1,51-1,44 (м, 2Н), 1,32-1,24 (м, 2Н), 1,18-1,10 (м, 2Н), 0,87 (т, 3Н). LRMS [M+H]=485,3.

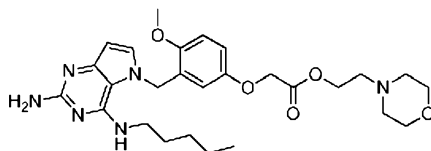
Пример 27. 2-(Пиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат



Получение 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата.

2-(Пиперазин-1-ил)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат получали по той же методике, как 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетат (пример 25), с использованием 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (пример 8, стадия 5) вместо 2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)уксусной кислоты на стадии 1. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,40 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 6,28 (с, 1Н), 6,25 (д, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,31 (т, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,53 (т, 2Н), 3,25 (т, 4Н), 2,88 (т, 4Н), 2,85 (т, 2Н), 1,53-1,45 (м, 2Н), 1,4-1,25 (м, 2Н), 1,18-1,10 (м, 2Н), 0,87 (т, 3Н). LRMS [M+H]=526,3.

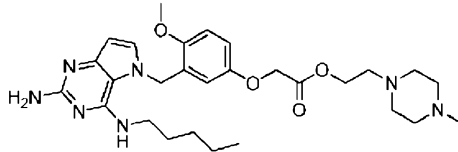
Пример 28. 2-(Морфолин-4-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат



Получение 2-морфолиноэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата.

2-Морфолиноэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (пример 8, стадия 5) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-морфолиноэтанола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,40(д, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 6,92 (д, 1Н), 6,32 (с, 1Н), 6,24 (д, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 4,64 (с, 2Н), 4,51 (т, 2Н), 3,95-3,83 (м, 4Н), 3,88 (с, 3Н), 3,53 (т, 2Н), 3,48 (т, 2Н), 3,35-3,30 (м, 4Н), 1,53-1,46 (м, 2Н), 1,32-1,25 (м, 2Н), 1,18-1,11 (м, 2Н), 0,87 (т, 3Н). LRMS [M+H]=527,3.

Пример 29. 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетат

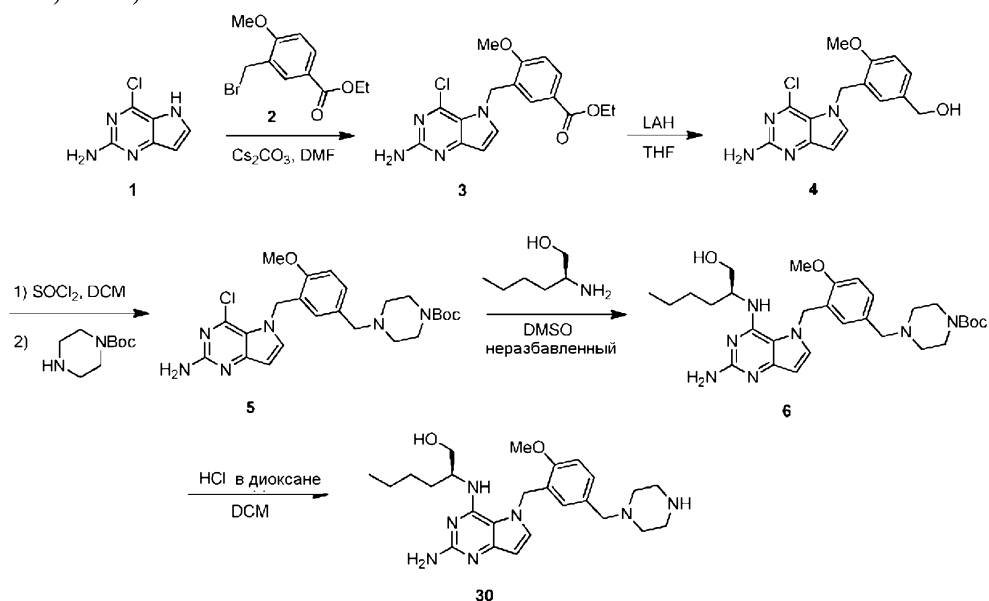


Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата.

2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат получали из 2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)уксусной кислоты (пример 8, стадия 5) по той же методике, как 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетат (пример 8, стадия 6), с использованием 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (имеется в продаже) вместо 2-гидрокси-1-морфолиноэтанола. ¹Н ЯМР (CD₃OD) δ 7,40 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н),

6,90 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,29 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,53 (т, 2H), 3,18-3,00 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,73 (т, 2H), 2,60-2,35 (м, 4H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,34-1,25 (м, 2H), 1,18-1,10 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS [M+H]=540,3.

Пример 30. (S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол



Стадия 1. Получение этил-3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоата (3).

В круглодонную колбу помещали 4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин (1, имеется в продаже, 1 экв.), этил-3-(бромметил)-4-метоксибензоат (2, имеется в продаже, 1 экв.), карбонат цезия (1 экв.) и ДМФА (1М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме. К полученной смеси добавляли EtOAc и растворитель удаляли в вакууме. К этой смеси добавляли ДХМ и растворитель удаляли в вакууме. Затем сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии ISCO (0-10% MeOH:ДХМ, градиентный режим) и получали этил-3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензоат (3) в виде твердого вещества.

Стадия 2. (3-((2-Амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)метанол (4).

Взвесей ЛАГ (1 экв., порошкообразный) в ТГФ (0,3М), приготовленную в круглодонной колбе, охлаждали до 0°C и энергично перемешивали в течение 15 мин. К этой смеси порциями добавляли этил-3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксибензоат (3, 1 экв. получен на предыдущей стадии). Затем баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч (если к этому времени реакция не завершилась, то дополнительно добавляли ЛАГ и перемешивание продолжали до завершения реакции). Затем реакционную смесь с помощью Et₂O переносили в колбу Эрленмейера. Смесь охлаждали до 0°C и энергично перемешивали. Затем реакционную смесь разлагали путем медленного добавления ~5 мл насыщенного раствора сульфата натрия. После этого наблюдалось образование белого осадка и смесь фильтровали через пористый фильтр, содержащий целит, и промывали ТГФ и Et₂O. Затем летучие вещества удаляли в вакууме и вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (5).

Тионилхлорид (10 экв.) добавляли в круглодонную колбу, содержащую (3-((2-амино-4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)метанол (4, 1 экв. получен на предыдущей стадии) в ДХМ (0,1М) при 0°C. Затем баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и реакцию медленно останавливали путем добавления NaOH (1М, 40 экв.) и насыщенного раствора NaHCO₃ (водного). Вещество переносили в делительную воронку и промывали три раза ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме. Затем полученный неочищенный продукт растворяли в ДМФА (0,1М) в круглодонной колбе и использовали без дополнительной очистки. К этому веществу добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1 экв.) и основание Хюнига (1,2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, переносили в делительную воронку и промывали два раза насыщенным раствором NaCl (водным) и два раза водой. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме. Сырую реакционную смесь очищали с помощью

хроматографии ISCO (0-10% MeOH:ДХМ, градиентный режим) и получали трет-бутил-4-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (5) в виде твердого вещества.

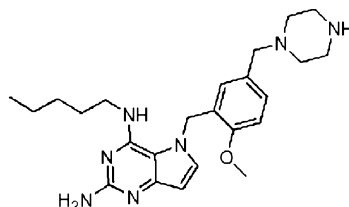
Стадия 4. (S)-трет-Бутил-4-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (6).

В круглодонную колбу помещали трет-бутил-4-(3-((2-амино-4-хлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (5, 1 экв. получен на предыдущей стадии), имеющийся в продаже (S)-2-аминогексан-1-ол (3 экв.), основание Хюнига (5 экв.) и DMSO (0,5M). Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 18 ч. Затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду. Затем эту смесь замораживали и большую часть летучих веществ удаляли с помощью лиофилизации. Сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии ISCO (0-10% MeOH (MeOH содержал 0,7н. NH₃):ДХМ, градиентный режим) и получали (S)-трет-бутил-4-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (6) в виде твердого вещества.

Стадия 5. (S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол (30) HCl в диоксане (4M, 20 экв.) в круглодонной колбе при 0°C добавляли к раствору (S)-трет-бутил-4-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (6, 1 экв. получен на предыдущей стадии) в ДХМ (0,1M). Затем баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли NH₃ в MeOH (0,7н.) и летучие вещества удаляли в вакууме.

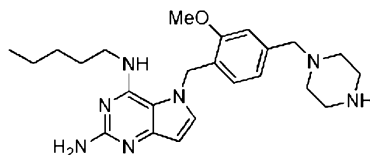
Добавление NH₃ в MeOH (0,7 N) и удаление летучих веществ в вакууме повторяли еще 2 раза. Затем сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии ISCO (0-20% MeOH (MeOH содержал 0,7н. NH₃): ДХМ, градиентный режим) и получали (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол (30) в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,50 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,69 (д, 1H), 5,40 (д, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,52-3,49 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,1-2,3 (м, 8H), 1,52-1,16 (м, 4H), 1,05-0,88 (м, 2H), 0,83 (с, 3H). LRMS [M+H]=468,3.

Пример 31. 5-(2-Метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин



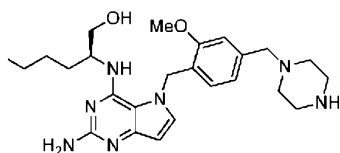
5-(2-Метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин получали в соответствии со схемой, приведенной в примере 30. Имеющийся в продаже н-пентиламин на стадии 4 использовали вместо (S)-2-аминогексан-1-ола. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,42 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,25 (д, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,52 (т, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,18-3,10 (м, 4H), 2,63-2,58 (м, 4H), 1,53-1,44 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H), 0,88 (т, 3H). LRMS [M+H]=438,3.

Пример 32. 5-(2-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин



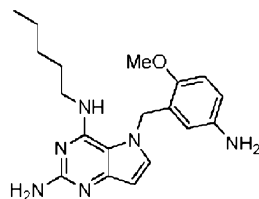
5-(2-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин получали в соответствии со схемой, приведенной в примере 30. Имеющийся в продаже метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат на стадии 1 использовали вместо этил-3-(бромметил)-4-метоксибензоата и имеющийся в продаже н-пентиламин на стадии 4 использовали вместо (S)-2-аминогексан-1-ола. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,37 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,24-3,22 (м, 4H), 2,69-2,68 (м, 4H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 2H), 1,21-1,14 (м, 2H), 0,89 (с, 3H). LRMS [M+H]=438,3.

Пример 33. (S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол

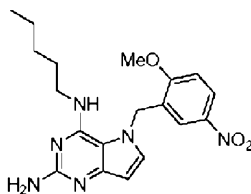


(S)-2-((2-Амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ол получали в соответствии со схемой, приведенной в примере 30. Имеющийся в продаже метил-4-(бромметил)-3-метоксибензоат на стадии 1 использовали вместо этил-3-(бромметил)-4-метоксибензоата. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,49 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,64 (д, 1H), 5,48 (д, 1H), 4,42-4,35 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,25-2,80 (м, 8H), 1,56-1,18 (м, 4H), 1,12-1,00 (м, 2H), 0,85 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}]=468,4$.

Пример 34. 5-(5-Амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамин



Стадия 1. Получение 5-(2-метокси-5-нитробензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамина



5-(2-Метокси-5-нитробензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамин получали по методике, описанной на стадии 1 примера 1, с использованием 2-(бромметил)-1-метокси-4-нитробензола (имеется в продаже) вместо метил-3-метокси-4-метилбензоата.

Стадия 2. Получение 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамина.

5-(2-Метокси-5-нитробензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамин (1 экв.), полученный на стадии 1, растворяли в этаноле (0,1М). Добавляли Pd на угле (10 мас.%, влажный) (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. После отфильтровывания твердых веществ и удаления летучих веществ с помощью роторного испарителя остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ISCO, 0-10% метанола в ДХМ) и получали 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-2,4-диамин в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,06 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,33 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 4H), 1,15-1,09 (м, 2H), 0,87 (т, 3H). LRMS $[\text{M}+1]=355,2$.

Исследования

Соединения формулы (I) исследовали для определения их способности действовать в качестве агонистов toll-подобного рецептора 7.

Исследование мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Биологическую активность соединений формулы (I) изучали путем исследования периферической крови человека (PBMC человека) с использованием группы независимых здоровых доноров в соответствии с утвержденными нормативами комиссии по биомедицинской этике. PBMC человека выделяли из свежей периферической крови с использованием градиента плотности Ficoll (GE healthcare 17-1440-03). 30-35 мл периферической крови человека наслаивали на 15 мл Ficoll в конических пробирках объемом 50 мл, затем центрифугировали при 1800 об/мин (Eppendorf Centrifuge 5810R с крышками biohazard на группах пробирок) при комнатной температуре в течение 30 мин без ускорения и торможения. Затем лейкоцитарные пленки собирали и переносили в новые конические пробирки объемом 50 мл и дважды промывали полными средами, содержащими RPMI 1640 (11875085, выпускающиеся фирмой Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) с добавлением 10% термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки (Gibco 10099-141), 1% смеси пенициллин-стрептомицин (Gibco#15140-122), 1 мМ заменимых аминокислот (Gibco#11140-050), 1 мМ пирувата натрия (Gibco#11360-070), 2 мМ L-глутамин (Gibco#25030-081) и 1 мМ HEPES (Gibco#15630-080). Затем жизнеспособные клетки подсчитывали с использованием окрашивания трипановым синим, помещали в 96-луночные планшеты с плоским дном (Becton Dickinson #353070) по 2×10^5 клеток/луночка при полном объеме полных сред, равном 200 мкл. Затем добавляли соединения при концентрациях, необходимых для получения 10 точек на зависимости

доза-ответ, начиная с 100 мкМ, при 3-кратном разведении. В лунки для отрицательного контроля помещали ДМСО в такой же концентрации. Надосадочные жидкости культур собирали после инкубации в течение 18-24 ч при 37°C, 5% CO₂, и до последующего использования хранили при -20°C.

Содержания IL-6 в надосадочных жидкостях культур определяли с использованием набора Luminex (Biorad). Анализ проводили с использованием программного обеспечения Prism, выпускающегося фирмой GraphPad (San Diego, CA). Зависимости доза-ответ получали для каждого соединения и значения EC₅₀ определяли как концентрацию, которая приводит к сигналу, составляющему 50% от максимального.

Исследование репортерного гена.

Клетки почки эмбриона человека 293 (НЕК 293) стабильно трансфицировали посредством TLR7 человека и приводимого в действие с помощью NF-κB репортерного вектора люциферазы (pNifty-Luciferase). Для контрольного исследования использовали нормальный Нек293, трансфицированный посредством pNifty-Luc. Клетки выращивали в среде DMEM с добавлением 2 mM L-глутамин, 10% термически инактивированной FBS (фетальная бычья сыворотка), 1% пенициллина и стрептомицина, 2 мкг/мл пуромидина (InvivoGen #ant-pr-5) и 5 мкг/мл бластицидина (Invitrogen #46-1120). Буфер для исследования люциферазы Bright-Glo™ и субстрат поставляла фирма Promega #E263B и #E264B (субстрат для исследования и буфер соответственно). 384-Луночные планшеты с прозрачным дном поставляла фирма Greiner bio-on (#789163-G), и они представляли собой обычные планшеты со штриховым кодом.

Клетки помещали в 384-луночные планшеты по 25000 клеток/лунка при конечном объеме среды, равном 50 мкл. Клеткам дают связываться с планшетами в течение ночи (18 ч) и выращивают при 37°C и 5% CO₂. Затем серийно разведенные экспериментальные и положительные контрольные соединения помещали в каждую лунку и инкубировали в течение 7 ч при 37°C и 5% CO₂. Клетки, стимулированные только ДМСО, также выступали в качестве отрицательных контролей. После инкубации 30 мкл премикса буфера для анализа и буфера для субстрата добавляли в каждую лунку в соответствии с инструкциями изготовителя. Сигнал люминесценции считывали с помощью прибора CLIPR при продолжительности интегрирования, равной 20 с на планшет.

Зависимости доза-ответ получали для каждого соединения и значения EC₅₀ определяли как концентрацию, которая приводит к сигналу, составляющему 50% от максимального.

Некоторые результаты исследований.

Различные соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли обладают фармакологическими характеристиками, например такими, как приведенные в исследованиях *in vitro*, описанных в настоящей заявке. В этих экспериментах значение EC₅₀ приведено, как концентрация рассматриваемого исследуемого соединения, которая приводит к ответу, находящемуся посередине между базовой линией и максимальными ответами. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 нМ до 2 мкМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 нМ до 1 мкМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 500 нМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 250 нМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 100 нМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 50 нМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 25 нМ. В других примерах соединения формулы (I) характеризуются значениями EC₅₀, находящимися в диапазоне от 1 до 10 нМ. Такие значения EC₅₀ получены относительно активности резихимода, принятой равной 100%.

Только в качестве примера значения EC₅₀ для стимулирования TLR-7 некоторыми соединениями формулы (I) приведены в таблице

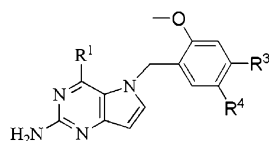
Пример №	TLR7 человека, EC ₅₀ (мкМ) НЕК293	Пример №	TLR7 человека, EC ₅₀ (мкМ) НЕК293
1	0,01	18	0,2
2	<0,005	19	0,2
3	0,02	20	0,08
4	<0,005	21	<0,005
5	0,01	22	<0,006

6	0,03	23	0,007
7	0,1	24	0,008
8	0,04	25	0,03
9	0,01	26	0,3
10	0,006	27	0,5
11	0,02	28	0,4
12	0,03	29	0,2
13	0,01	30	0,08
14	0,01	31	0,02
15	0,02	32	<0,005
16	<0,005	33	0,007
17	0,05	34	0,001

Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в изобретении, приведены только для иллюстрации и что специалист в данной области техники может внести различные модификации или изменения, которые входят в сущность и объем заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитированные в изобретении, включены в него в качестве ссылки для любых целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



Формула (I)

в которой R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;

R^4 означает H и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$;

или R^3 означает H и R^4 означает $-L_2C(=O)OR^7$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$, $-N(R^{11})_2$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$;

L_1 означает $-(CH_2)_m$;

L_2 означает $-(CH_2)_m$;

L_3 означает $-(CH_2)_m$;

L_4 означает $-(CH_2)_m$;

L_5 означает $-(CH_2)_m$;

L_6 означает $-(CH_2)_mO(CH_2)_m$;

R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;

R^7 означает $-C_1-C_3$ -алкил;

R^9 означает L_1OH ;

каждый R^{11} независимо выбран из H или $-C_1-C_3$ -алкила;

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

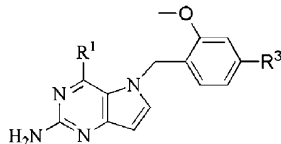
b) незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O;

c) 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, замещенный C_1-C_3 -алкилом; или

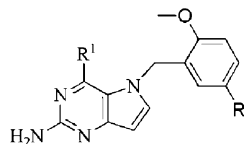
d) незамещенный фенил; и

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

2. Соединение по п.1, где соединением формулы (I) является соединение формулы (Ia) или (Ib)



Формула (Ia)



Формула (Ib).

3. Соединение по п.1, в котором

R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;

R^4 означает Н и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$,
или R^3 означает Н и R^4 означает $-L_4R^{12}$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OR^7$ или $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;

L_1 означает $-CH_2-$;

L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

L_3 означает $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

L_4 означает $-CH_2-$;

L_5 означает $-CH_2CH_2-$;

L_6 означает $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;

R^7 означает метил, этил или пропил;

R^9 означает L_1OH ;

каждый R^{11} независимо выбран из $-C_1$ - C_3 -алкила; и

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

b) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;

c) пиперазинил, замещенный C_1 - C_3 -алкилом; или

d) незамещенный фенил.

4. Соединение по п.3, в котором

R^1 означает $-NHR^6$;

R^4 означает Н и R^3 означает $-C(=O)OL_6R^{12}$, $-C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_4C(=O)OL_5OH$, $-L_4R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ или $-L_2C(=O)OL_3R^{12}$;

или R^3 означает Н и R^4 означает $-L_4R^{12}$, $-CH=CHC(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-OL_4C(=O)OL_2R^{12}$, $-L_2C(=O)OR^7$, $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$, $-CF_2C(=O)OR^7$ или $-N(R^{11})_2$;

L_1 означает $-CH_2-$;

L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;

L_3 означает $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;

L_4 означает $-CH_2-$;

L_5 означает $-CH_2CH_2-$;

L_6 означает $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;

R^7 означает метил, этил или пропил;

R^9 означает L_1OH ;

каждый R^{11} независимо выбран из $-C_1$ - C_3 -алкила; и

R^{12} означает:

a) $-N(R^{11})_2$;

b) незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил;

c) пиперазинил, замещенный C_1 - C_3 -алкилом; или

d) незамещенный фенил.

5. Соединение по п.1, в котором

R^1 означает $-NHR^6$;

R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ и R^4 означает Н;

или R^3 означает Н и R^4 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;

R^6 означает $-C_4$ - C_6 -алкил;

L_2 означает $-(CH_2)_m-$;

L_4 означает $-(CH_2)_m-$;

R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O; и

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

6. Соединение по п.1, в котором

R^1 означает $-NHR^6$;

R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$ и R^4 означает Н;

R^6 означает $-C_4$ - C_6 -алкил;

L_2 означает $-(CH_2)_m-$;

L_4 означает $-(CH_2)_m-$;

R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O; и

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

7. Соединение по п.1, в котором

R^1 означает $-NHR^6$;

R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$ и R^4 означает Н;

- или R^3 означает H и R^4 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)R^{12}$;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$ и
 R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
8. Соединение по п. 1, в котором
 R^1 означает $-NHR^6$;
 R^3 означает $-L_2C(=O)OL_4C(=O)OL_2R^{12}$ и R^4 означает H;
 R^6 означает $-C_5$ -алкил;
 L_2 означает $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$;
 L_4 означает $-CH_2-$ и
 R^{12} означает незамещенный пиперазинил или незамещенный морфолинил.
9. Соединение по п. 1, в котором
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H и R^4 означает $-L_4R^{12}$; или
 R^3 означает $-L_4R^{12}$ и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)_m-$;
 L_4 означает $-(CH_2)_m-$;
 R^6 означает $-C_4-C_6$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH ;
 R^{12} означает незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O; и
каждый m независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.
10. Соединение по п. 1, в котором
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H и R^4 означает $-L_4R^{12}$;
или R^3 означает $-L_4R^{12}$ и R^4 означает H;
 L_1 означает $-(CH_2)-$;
 L_4 означает $-(CH_2)-$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH , и
 R^{12} означает незамещенный пиперазинил.
11. Соединение по п. 1, в котором
 R^1 означает $-NHR^6$ или $-NHCHR^6R^9$;
 R^3 означает H и R^4 означает $-N(R^{11})_2$;
 L_1 означает $-(CH_2)-$;
 R^6 означает $-C_4$ -алкил или $-C_5$ -алкил;
 R^9 означает L_1OH и
каждый R^{11} означает H.
12. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из
2-(диметиламино)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоата;
2-(2-(диметиламино)этокси)этил-4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксибензоата;
метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата;
этил-3-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата;
метил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата;
2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифеноксид)ацетата;
2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата;
2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата;
2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)пропаноата;
(S)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)пропаноата;
(S)-2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата;

- (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата;
- (S)-2-морфолино-2-оксоэтил-3-(4-((2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил)-3-метоксифенил)пропаноата;
- 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-(2E)-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)проп-2-еноата;
- 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенил)пропаноата;
- 2-(бензилокси)-2-оксоэтил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(дипропилкарбамоил)метил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(диметиламино)-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-гидроксиэтил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 4-(диметиламино)бутил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(морфолин-4-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)ацетата;
- 2-(диметиламино)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетата;
- 2-(пиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетата;
- 2-(морфолин-4-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетата;
- 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-2-(3-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-4-метоксифенокси)ацетата;
- (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола;
- 5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина;
- 5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина;
- (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола и
- 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина.
13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из
- 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенокси)ацетата;
- 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(3-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-4-метоксифенил)ацетата;
- 2-морфолино-2-оксоэтил-2-(4-((2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)метил)-3-метоксифенил)ацетата и
- 2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил-3-(4-{[2-амино-4-(пентиламино)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]метил}-3-метоксифенил)пропаноата.
14. Соединение по п.1, где соединение выбрано из
- (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола;
- 5-(2-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина;
- 5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина;
- (S)-2-((2-амино-5-(2-метокси-5-(пиперазин-1-илметил)бензил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)гексан-1-ола и
- 5-(5-амино-2-метоксибензил)-N⁴-пентил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина.
15. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении toll-подобного рецептора 7 (TLR7), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по лю-

бому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью toll-подобного рецептора 7 (TLR7).

17. Применение по п.16, в котором заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

18. Применение по п.16, в котором заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

19. Применение по п.16, в котором заболеванием или патологическим состоянием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

20. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью toll-подобного рецептора 7 (TLR7), где способ включает введение в систему или субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-14.

21. Способ по п.20, в котором заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

22. Способ по п.20, в котором заболеванием или патологическим состоянием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

23. Способ по п.20, в котором заболеванием или патологическим состоянием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

24. Применение соединения по любому из пп.1-14 для лечения заболевания, связанного с активностью toll-подобного рецептора 7 (TLR7), где заболеванием является инфекционное заболевание, вирусное инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, дерматологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, клеточное пролиферативное заболевание или рак.

25. Применение по п.24, где заболеванием является астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), язвенный колит, болезнь Крона, бронхит, дерматит, старческий кератоз, базально-клеточная карцинома, рак мочевого пузыря, аллергический ринит, псориаз, склеродермия, крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, рак, рак молочной железы, ВИЧ, гепатит, гепатит С или волчанка.

26. Применение по п.24, где заболеванием или патологическим состоянием является гепатит В, гепатит С, колоректальный рак или печеночно-клеточная карцинома.

