

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391275 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29(22) Дата подачи заявки
2019.02.28(51) Int. Cl. C07D 239/95 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2,4-ДИАМИНОХИНАЗОЛИНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

(31) 18159583.6

(32) 2018.03.01

(33) EP

(62) 202092052; 2019.02.28

(71) Заявитель:

ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

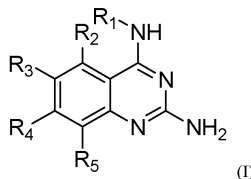
(72) Изобретатель:

Мак Гоуен Дэвид Крейг, Эмбрехтс
Вернер Констант Йохан (BE),
Гиллемон Жером Эмиль Жорж (FR),
Коиманс Людвиг Поль, Йонкерс Тим
Хьюго Мария, Рабуассон Пьер Жан-
Мари Бернар (BE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к производным хиनाзолина формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), и к применению соединений формулы (I) в лечении или предупреждении вирусной инфекции, заболевания, вызванного вирусом, рака или аллергии. В формуле (I) R₁ представляет собой C₃₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила, amino, нитрила, сложного эфира, амида, C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси, углерод в R₁, связанный с амином в положении 4 хиназолина, находится в (R)-конфигурации, R₂ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил, метокси, циклопропил, трифторметил или амид карбоновой кислоты, при этом каждый из метила, метокси и циклопропила необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и нитрила, R₃ представляет собой водород или дейтерий, R₄ представляет собой водород, дейтерий, фтор, метил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид карбоновой кислоты, нитрил, циклопропил, C₄₋₇гетероцикл или 5-членную гетероарильную группу, при этом каждое из метила, циклопропила, C₄₋₇гетероцикла и 5-членной гетероарильной группы необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила, R₅ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил или метокси, при условии, что по меньшей мере один из R₂, R₃, R₄ и R₅ не представляет собой водород.



(I)

A1

202391275

202391275

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 2,4-ДИАМИНОХИНАЗОЛИНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящей заявке описаны производные хиназолина, способы их получения, фармацевтические композиции и варианты их применения в медицине, более конкретно в области терапии. Средства, описанные в настоящей заявке, являются подходящими для модулирования толл-подобных рецепторов (TLR), более конкретно TLR8, более конкретно для агонистического воздействия на них. Средства, описанные в настоящей заявке, в первую очередь применимы в лечении или предупреждении заболеваний или состояний, таких как вирусные инфекции, иммунные или воспалительные нарушения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Толл-подобные рецепторы представляют собой основные трансмембранные белки, характеризующиеся внеклеточным доменом, богатым лейцином, и цитоплазматическим расширением, которое содержит консервативную область. Врожденная иммунная система может распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны посредством данных TLR, экспрессируемых на клеточной поверхности определенных типов иммунных клеток. При распознавании чужеродных патогенов активируется выработка цитокинов и повышается экспрессия костимулирующих молекул на фагоцитах. Это приводит к модулированию поведения Т-клеток.

Установлено, что большинство видов млекопитающих имеют от десяти до пятнадцати типов толл-подобных рецепторов. В общей сложности у человека и мышей было идентифицировано тринадцать TLR (называемых просто TLR1 - TLR13), и эквивалентные формы многих из них были обнаружены у других видов млекопитающих. Тем не менее, эквиваленты определенного TLR, обнаруженного у человека, присутствуют не у всех млекопитающих. Например, ген, кодирующий белок, аналогичный TLR10 у людей, присутствует у мышей, но, по-видимому, когда-то в прошлом был поврежден ретровирусом. С другой стороны, у мыши экспрессируются TLR11, 12 и 13, но ни один из них не представлен у человека. У других млекопитающих могут экспрессироваться TLR, которые не обнаружены у человека. Другие виды, не являющиеся млекопитающими, могут иметь TLR, отличные от таковых у млекопитающих; доказательством этому служит TLR14, обнаруженный у рыбы фугу рода *Takifugu*. Это может осложнить процедуру использования экспериментальных животных в качестве моделей врожденного иммунитета человека.

В ходе лечения определенных болезней может быть целесообразным индуцировать выработку IL-12 или IFN γ , среди других цитокинов, посредством агонистического воздействия на рецепторы TLR 7/8 (Schurich et. al PLoS Pathology 2013, 9, e1003208 и Jo, J

et. al PLoS Pathology 2014, 10, e1004210).

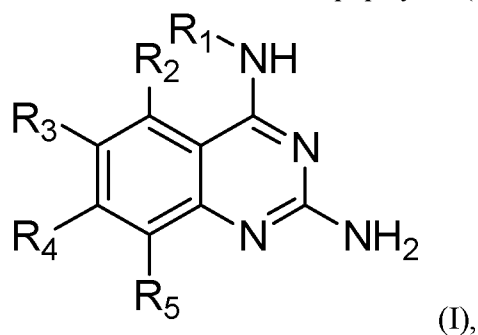
Для обзоров толл-подобных рецепторов см. следующие статьи в журналах. Hoffmann, J. A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004. O'Neil et. al Nature Reviews Immunology 13, 453-460, 2013.

Соединения, проявляющие активность в отношении толл-подобных рецепторов, были ранее описаны в таких документах как WO2006117670, WO98/01448, WO9928321, WO 2009067081, WO2012136834, WO2012156498, WO2014076221 и WO2016141092.

Существует острая необходимость в новых модуляторах толл-подобных рецепторов, обладающих предпочтительной селективностью и улучшенным профилем безопасности по сравнению с соединениями из предшествующего уровня техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящей заявке представлено соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где

- R₁ представляет собой C₃₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями (более конкретно 1, 2 или 3 заместителями, более конкретно 1 или 2 заместителями, более конкретно 1 заместителем), независимо выбранными из фтора, гидроксила, амина, нитрила, сложного эфира, амида, C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси,

- углерод в R₁, связанный с амином в положении 4 хиназолина, находится в (*R*)-конфигурации,

- R₂ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил, метокси, циклопропил, трифторметил или амид карбоновой кислоты, при этом каждый из метила, метокси и циклопропила необязательно замещен одним или несколькими заместителями (более конкретно одним заместителем), независимо выбранными из фтора и нитрила,

- R₃ представляет собой водород или дейтерий,

- R₄ представляет собой водород, дейтерий, фтор, метил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид карбоновой кислоты, нитрил, циклопропил, C₄₋₇гетероцикл или 5-членную гетероарильную группу, при этом каждое из метила, циклопропила, C₄₋₇гетероцикла и 5-членной гетероарильной группы необязательно замещено одним или несколькими заместителями (более конкретно 1 или 2 заместителями, более конкретно 1 заместителем), независимо выбранными из фтора, гидроксила и метила,

и

- R₅ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил или метокси, при условии, что по меньшей мере один из R₂, R₃, R₄ и R₅ не представляет собой водород.

Продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно демонстрировать улучшенный агонизм (или селективность) в отношении TLR8 по сравнению с TLR7.

В настоящей заявке также представлены средства, которые содержат или состоят из соединения, представленного в настоящей заявке, такие как фармацевтическая композиция, иммунологические композиции и наборы.

Продукты и средства, представленные в настоящей заявке, могут быть применимы в активации или стимуляции TLR8.

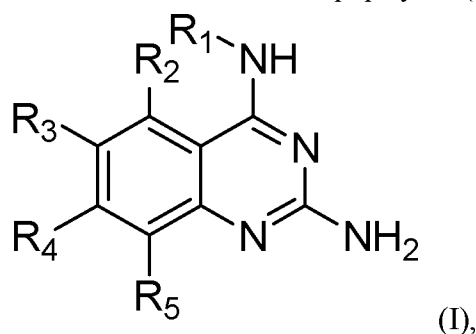
Продукты и средства, представленные в настоящей заявке, могут быть применимы в активации или стимуляции иммунного ответа, опосредованного Th1, и/или продуцирования цитокинов, таких как IL12.

Продукты и средства, представленные в настоящей заявке, в первую очередь применимы в лечении или предупреждении вирусной инфекции или заболевания, вызванного вирусом, более конкретно инфекции, вызванной HBV, или заболевания, вызванного HBV, а также при других показаниях, более конкретно в лечении или предупреждении злокачественной опухоли, рака или аллергии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящей заявке описывается объект изобретения, описанный ниже, объект, проиллюстрированный ниже, а также объект изобретения, определенный в пунктах поданной формулы изобретения, которые включены в данный документ посредством ссылки.

В настоящей заявке представлено соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф, где

- R₁ представляет собой C₃₋₈алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями (более конкретно 1, 2 или 3 заместителями, более конкретно 1 или 2 заместителями, более конкретно 1 заместителем), независимо выбранными из фтора, гидроксила, амина, нитрила, сложного эфира, амида, C₁₋₃алкила или C₁₋₃алкокси,

- углерод в R₁, связанный с амином в положении 4 хиназолина, находится в (*R*)-конфигурации,

- R₂ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил, метокси, циклопропил, трифторметил или амид карбоновой кислоты, при этом каждый из метила, метокси и циклопропила необязательно замещен одним или несколькими заместителями (более конкретно одним заместителем), независимо выбранными из фтора или нитрила,

- R₃ представляет собой водород или дейтерий,

- R₄ представляет собой водород, дейтерий, фтор, метил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид карбоновой кислоты, нитрил, циклопропил, C₄₋₇гетероцикл или 5-членную гетероарильную группу, при этом каждое из метила, циклопропила, C₄₋₇гетероцикла и 5-членной гетероарильной группы необязательно замещено одним или несколькими заместителями (более конкретно 1 или 2 заместителями, более конкретно 1 заместителем), независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила, и

- R₅ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил или метокси,

при условии, что по меньшей мере один из R₂, R₃, R₄ и R₅ не представляет собой водород (т. е. все из R₂, R₃, R₄ и R₅ не могут представлять собой H одновременно).

R₄ может находиться в (*R*)- или (*S*)-конфигурации.

Продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно демонстрировать улучшенный агонизм (или селективность) в отношении TLR8 по сравнению с TLR7.

Агонисты TLR 7/8 также представляют интерес как адъюванты вакцины благодаря их способности индуцировать ответ, опосредованный Th1. Агонисты TLR8 представляют особый интерес в отношении воздействия на индуцирование выработки IL12, а также других цитокинов.

В целом для соединений формулы (I) может быть преимущественным то, если они имеют низкий уровень метаболической стабильности или иным образом подвергаются быстрому выведению, что, таким образом, ограничивает концентрацию в большом круге кровообращения и иммунную сверхстимуляцию, которые могут привести к нежелательным эффектам.

Если не указано иное или если из контекста следует иное, все термины имеют их обычное значение в соответствующей(соответствующих) области(областях).

Термин "алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводороду с неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащему определенное количество атомов углерода.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи из атомов углерода и водорода), связанной одинарной связью с кислородом, такой как, например, метоксигруппа или этоксигруппа.

Термин "арил" означает ароматическую кольцевую структуру, необязательно содержащую один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, в частности из N и O. Указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 5, 6 или 7 атомов в кольце. В частности, указанная ароматическая кольцевая структура может содержать 5

или 6 атомов в кольце.

"Гетероцикл" относится к молекулам, которые являются насыщенными или частично насыщенными и включают тетрагидрофуран, оксетан, диоксан или другие циклические эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидин, морфолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин и т. п. Другие гетероциклы включают, например, тиоморфолин, диоксолинил и циклические сульфоны.

Гетероарильные группы представляют собой гетероциклические группы, которые по своей природе являются ароматическими. Они являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими, при этом содержат один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S. Гетероарильные группы могут представлять собой, например, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридонил, пиридил, пиридазинил, пиазинил.

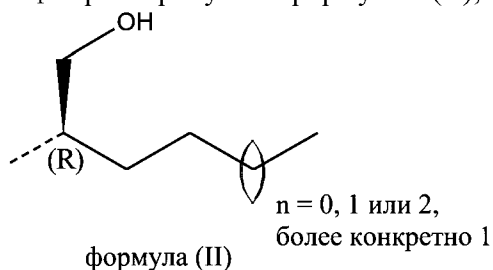
Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их соли присоединения кислоты и основные соли. Подходящие соли присоединения кислоты образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли.

Соединения, представленные в настоящей заявке, могут также существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин "сольват" применяется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, представленное в настоящей заявке, и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола.

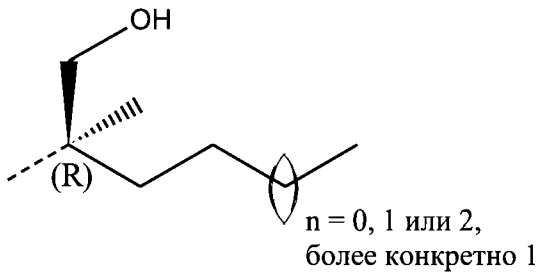
Термин "полиморф" относится к способности соединения, представленного в настоящей заявке, существовать в более чем одной форме или кристаллической структуре.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_1 представляет собой C_{4-8} -алкил, замещенный гидроксилом, и где R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_1 характеризуется формулой (II),

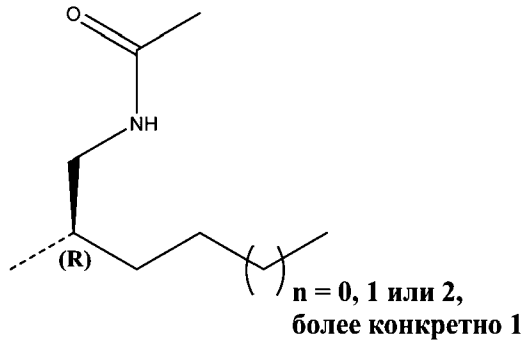


или формулой (III),



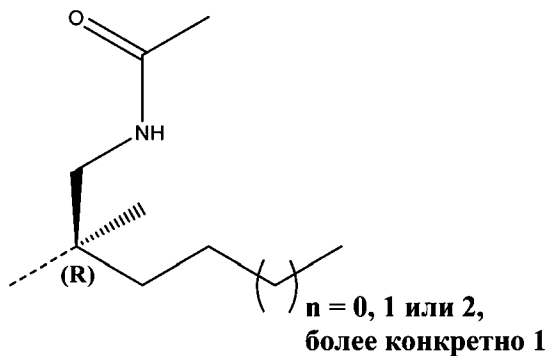
формула (III)

или формулой (IV),



формула (IV)

или формулой (V),



формула (V)

и где R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_2 представляет собой фтор, хлор или метил, и при этом метил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и нитрила, и где R_1 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_2 представляет собой фтор, хлор или метил, и при этом метил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора и нитрила, и где R_1 характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_2 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, и где R_1 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_2 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, где R_1 характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_3 , R_4 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_5 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, и где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_5 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, где R_1 характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_2 , R_3 и R_4 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_4 представляет собой фтор или метил, более конкретно фтор, и при этом метил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила, и где R_1 , R_2 , R_3 и R_5 определены выше.

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_4 представляет собой фтор или метил, более конкретно фтор, и при этом метил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила, и где характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_2 , R_3 и R_5 определены выше.

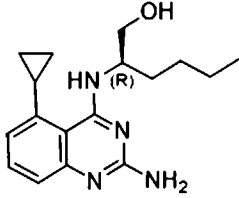
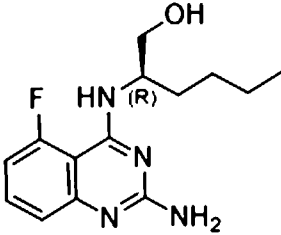
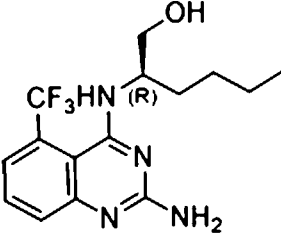
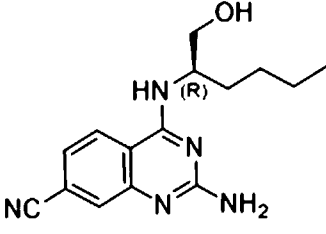
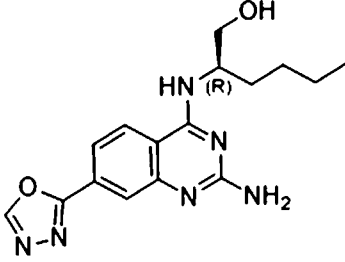
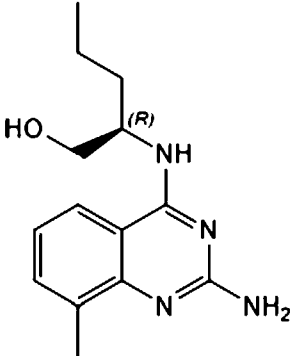
В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_4 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, и где R_1 , R_2 , R_3 и R_5 определены выше.

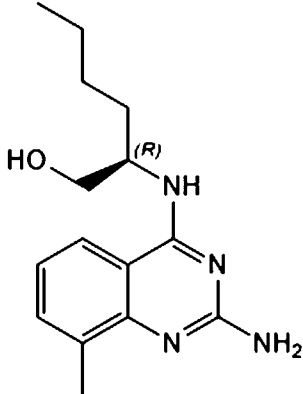
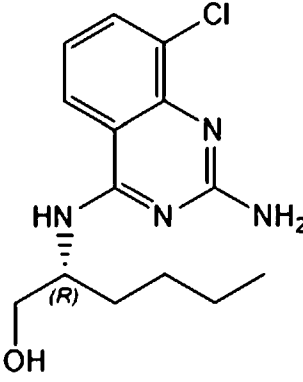
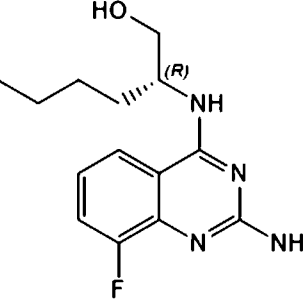
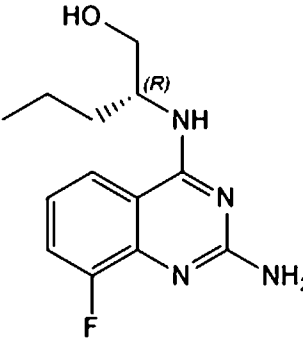
В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_4 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, где R_1 характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_2 , R_3 и R_5 определены выше.

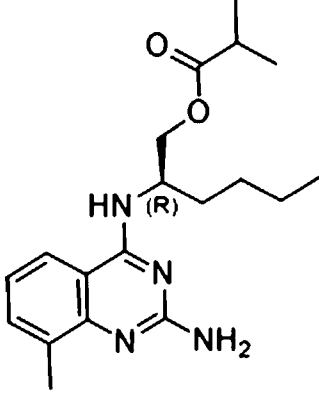
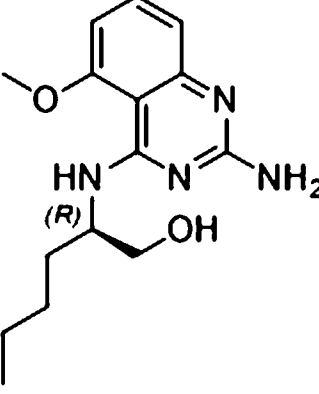
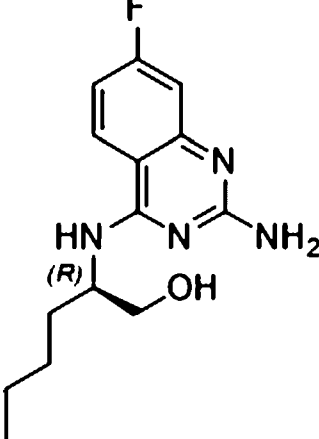
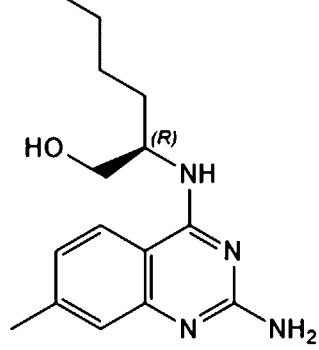
В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения формулы (I), где R_2 представляет собой фтор, хлор, метил, более конкретно фтор, где R_4 представляет собой фтор или хлор, более конкретно фтор, где характеризуется формулой (II), (III), (IV) или (V), более конкретно формулой (II) или (III), более конкретно формулой (II), и где R_3 и R_5 определены выше.

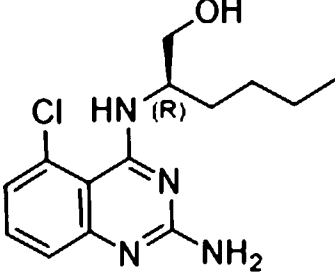
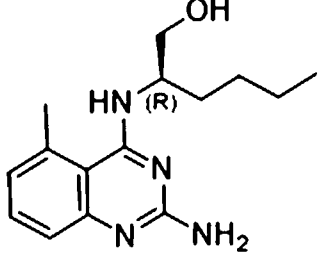
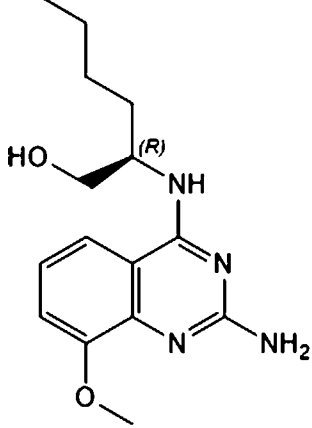
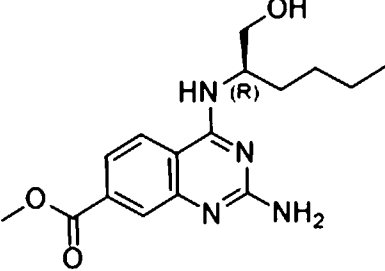
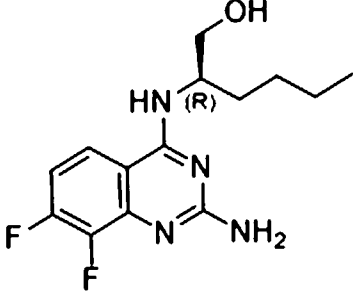
В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения с номерами от 1 до 34 (соединения 1-34), как описано в Таблице 5 ниже.

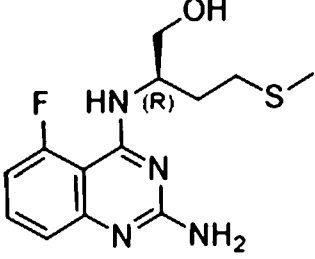
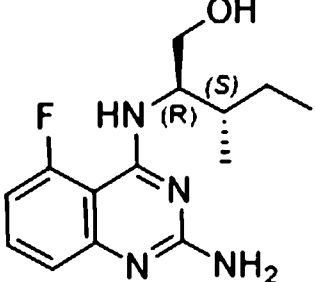
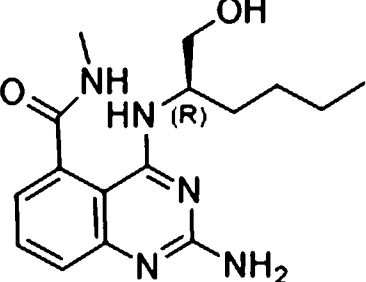
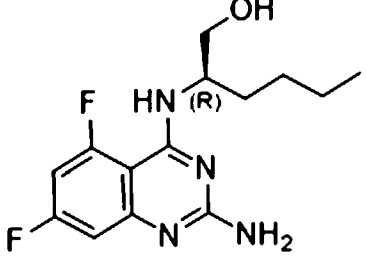
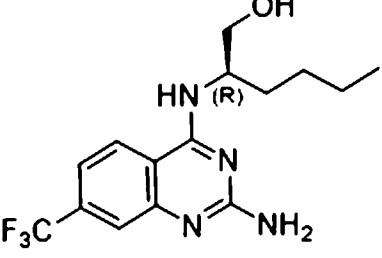
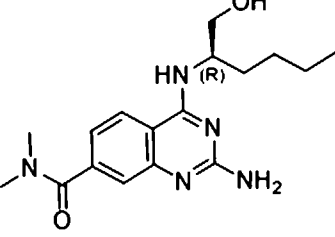
Таблица 5

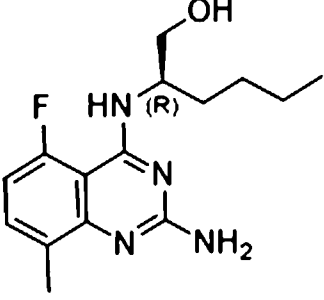
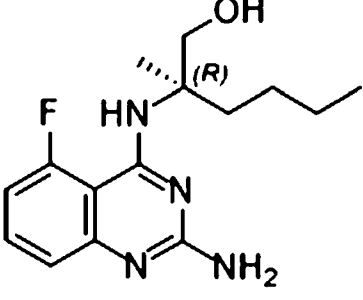
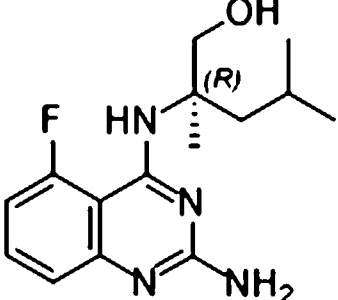
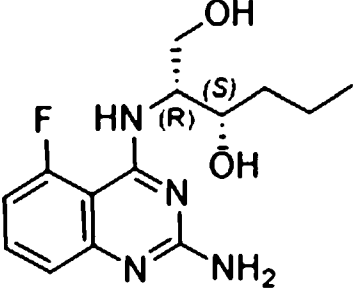
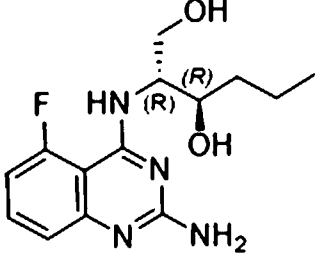
Номер соединения	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

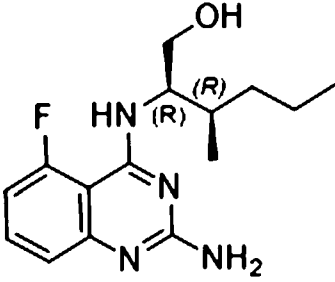
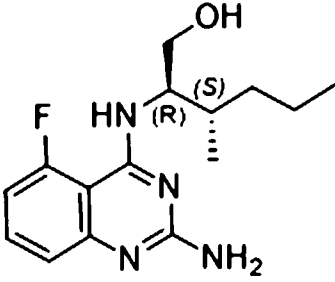
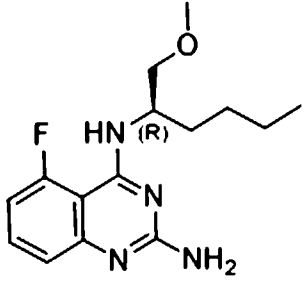
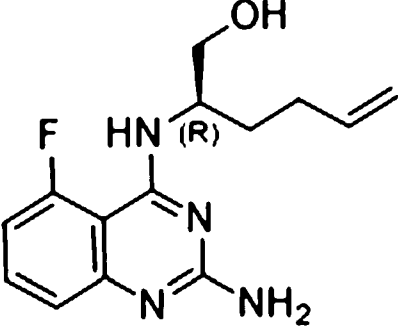
Номер соединения	
7	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(C)cc12</chem>
8	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(Cl)cc12</chem>
9	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(F)cc12</chem>
10	 <chem>CCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(F)cc12</chem>

Номер соединения	
11	 <chem>CC(C)C(=O)OCC[C@H](CCCC)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc12</chem>
12	 <chem>COc1ccc2nc(N)c(NC[C@H](CCCC)CO)c2n1</chem>
13	 <chem>FC1=CC=C2C(=N1)N(C(=N2)N)C[C@H](CCCC)CO</chem>
14	 <chem>CC1=CC=C2C(=N1)N(C(=N2)N)C[C@H](CCCC)CO</chem>

Номер соединения	
15	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2ccccc12Cl</chem>
16	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2ccccc12C</chem>
17	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2ccc(OC)cc12</chem>
18	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(OC(=O)c3ccccc3)cc12</chem>
19	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)c(F)cc12</chem>

Номер соединения	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

Номер соединения	
26	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>
27	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>
28	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>
29	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>
30	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>

Номер соединения	
31	
32	
33	
34	

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 26 (как описано, например, в Таблице 5).

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 23, 24 и 26 (как описано, например, в Таблице 5).

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения 2, 13, 14, 15, 16, 21 и 23 (как описано, например, в Таблице 5).

В вариантах осуществления в настоящей заявке представлены соединения 2, 13, 15, 21 и 23 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 2 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 13 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 15 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 16 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 21 (как описано, например, в Таблице 5).

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлено соединение 23 (как описано, например, в Таблице 5).

Соединения, представленные в настоящей заявке, и их фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф характеризуются активностью как фармацевтические препараты, в частности как модуляторы активности TLR7 и/или TLR8, более конкретно активности TLR8.

Термин "модулятор" включает как ингибитор, так и активатор, где ингибитор относится к соединениям, которые приводят к снижению или инактивации активности рецептора, и где активатор относится к соединениям, которые приводят к увеличению или инициации активности рецептора.

Более конкретно соединения, представленные в настоящей заявке, и их фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф могут характеризоваться активностью как агонисты в отношении активности TLR7 и/или TLR8, более конкретно активности TLR8.

Продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно демонстрировать улучшенный агонизм (или селективность) в отношении TLR8 по сравнению с TLR7. В качестве альтернативы или в порядке дополнения продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно демонстрировать улучшенный агонизм в отношении TLR8 по сравнению с соединениями, описанными в WO2012156498.

Средства для определения активности TLR7 и/или активности TLR8, более конкретно активности TLR8, известны специалисту в данной области техники. Средства для определения активности TLR7 и/или активности TLR8, более конкретно активности TLR8, могут содержать клетки, которые были генетически сконструированы для экспрессии TLR7 или TLR8, такие как клетки клеточной линии HEK293 с репортерной системой NF- κ B-(luc).

Активность TLR7 или TLR8 может быть выражена как наиболее низкое значение эффективной концентрации (LEC), *т. е.* концентрации, которая индуцирует эффект, по меньшей мере в два раза превышающий стандартное отклонение в рамках анализа.

Продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно стимулировать или активировать продуцирование (или секрецию) цитокинов, более конкретно продуцирование IL12 (у млекопитающего).

В настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, или иммунологическая композиция, или вакцина, содержащая соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, разбавителями или носителями.

Соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф или фармацевтическая композиция, представленная в настоящей заявке, могут использоваться как лекарственный препарат.

Соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф или фармацевтическая композиция, представленная в настоящей заявке, могут использоваться как адъювант вакцины или как иммуномодулятор, в первую очередь для активации или стимуляции ответа, опосредованного Th1, и/или для стимуляции или активации продуцирования одного или нескольких цитокинов, более конкретно IL12.

Соединение, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф или фармацевтическая композиция, представленная в настоящей заявке, могут применяться в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, при которых имеет место модулирование TLR7 и/или TLR8, более конкретно TLR8.

Такие заболевания или состояния могут в первую очередь охватывать вирусную инфекцию, заболевания, вызванные вирусом, (вызванные вирусом или не вызванные вирусом) рак и аллергию, более конкретно вирусную инфекцию, (вызванные вирусом или не вызванные вирусом) заболевания, вызванные вирусом, и рак, более конкретно вирусную инфекцию и заболевания, вызванные вирусом.

Такие заболевания или состояния могут в первую очередь охватывать вирусную инфекцию, более конкретно хроническую вирусную инфекцию, а также (вызванные вирусом или не вызванные вирусом) опухоли, более конкретно злокачественные опухоли или рак.

Такие заболевания или состояния более конкретно охватывают вирусную инфекцию, более конкретно инфекцию, вызванную HBV, более конкретно хроническую инфекцию, вызванную HBV.

Такие заболевания или состояния более конкретно охватывают заболевания (или нарушения), вызванные вирусом, более конкретно заболевания (или нарушения), вызванные HBV.

Такие заболевания или состояния более конкретно охватывают одно или несколько заболеваний (или нарушений), выбранных среди фиброза печени, воспаления печени,

некроза печени, цирроза, заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Такие заболевания или состояния более конкретно охватывают (вызванные вирусом или не вызванные вирусом) опухоли, более конкретно злокачественные опухоли или рак.

Такие заболевания или состояния более конкретно охватывают аллергию.

Термин "млекопитающее" охватывает млекопитающих, отличных от человека, а также людей. Млекопитающие, отличные от человека, в первую очередь включают млекопитающих, представляющих собой овец, крупный рогатый скот, свиней, собак, кошек, грызунов и мышей, а также приматов, отличных от человека. Термин "человек(люди)" более конкретно охватывает человека(людей), который(которые) инфицирован(инфицированы) HBV, более конкретно который(которые) имеет(имеют) хроническую инфекцию, вызванную HBV.

Термин "лечение" не ограничен значением радикального лечения, а включает любое лечение, которое специалист среднего уровня квалификации в данной области или квалифицированный врач будут рассматривать как терапию или как часть терапии. Таким образом, термин "лечение" может подразумевать лечение для облегчения состояния, виды паллиативного лечения, лечение, связанное с ремиссией.

Продукты, представленные в настоящей заявке, могут преимущественно показывать улучшенный клиренс (из большого круга кровообращения млекопитающего), в первую очередь по сравнению с агонистами TLR7 и/или TLR8 из предшествующего уровня техники.

Соединения, представленные в настоящей заявке, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Их можно получать, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, сублимационное высушивание, высушивание распылением или высушивание выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, представленными в настоящей заявке, или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. Как правило, их будут вводить в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Термин "вспомогательное вещество" применяют в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения(соединений), представленного(представленных) в настоящей заявке. Выбор вспомогательного вещества в большей степени зависит от таких факторов, как способ введения, влияние вспомогательного вещества на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения, представленные в настоящей заявке, или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве соответствующих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств. Для получения

фармацевтических композиций, представленных в настоящей заявке, эффективное количество соединения, необязательно в форме соли, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. Данные фармацевтические композиции предпочтительно представлены в виде стандартной лекарственной формы, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно применять любую из общепринятых фармацевтических сред, а именно, например, воду, гликоли, масла, спирты и т. п. в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, настойки, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связывающие средства, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте введения таблеток и капсул они представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые можно преобразовать в жидкие формы непосредственно перед применением. В композиции, подходящей для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никакого существенного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными для получения требуемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения, в виде мази. Соединения, представленные в настоящей заявке, можно также вводить посредством ингаляции или инсуффляции с помощью способов и составов, применяемых в данной области техники для введения таким путем. Таким образом, соединения, представленные в настоящей заявке, в основном можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории,

растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

Специалисты среднего уровня квалификации в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество для введения индивидууму, нуждающемуся в этом. В целом предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 мг/кг до 200 мг/кг массы тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответствующие интервалы в течение суток. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 0,1 до 1000 мг и, в частности, от 1 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. Также может быть целесообразным вводить требуемую дозу менее часто, например, раз или дважды в неделю, или, в редких случаях, ежемесячно.

Эффективное количество может представлять собой количество, которого достаточно для стимуляции или активации (инициации активности) рецептора TLR8 или рецепторов TLR8 и TLR7.

Эффективное количество может представлять собой количество, которого достаточно для стимуляции или активации продуцирования (или секреции) цитокинов, более конкретно IL12.

Точная дозировка и частота введения зависят от применяемого соединения, конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого медикаментозного лечения, которое может получать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, очевидно, что эффективное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначающего соединения, представленные в настоящей заявке. Следовательно, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены для ограничения в какой-либо степени объема или применения настоящего изобретения.

В настоящей заявке также представлен продукт или набор, содержащий первое соединение и второе соединение в виде объединенного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в предупреждении или лечении инфекции, вызванной HBV, или заболевания, вызванного HBV, у млекопитающего, нуждающегося в этом, где указанное первое соединение отличается от указанного второго соединения.

Указанное первое соединение является соединением, представленным в настоящей заявке или входящим в состав фармацевтической композиции, представленной в настоящей заявке, а указанное второе соединение является ингибитором HBV.

Указанное второе соединение может, например, представлять собой ингибитор HBV, который выбран из:

- цитокинов, характеризующихся ингибирующей активностью в отношении репликации HBV, таких как интерферон, более конкретно интерферон-альфа,

- замещенных сульфонамидов, характеризующихся ингибирующей активностью в отношении сборки капсидов HBV и/или характеризующихся ингибирующей активностью в отношении HBsAg, таких как соединения, описанные в WO 2014033170, WO 2014184350, или другие комбинации (*например*, WO 2017181141), или карбоновые кислоты, как описано в WO 2017140750,

- аналогов антиретровирусных нуклеозидов, более конкретно ингибиторов обратной транскриптазы или ингибиторов полимеразы, таких как ламивудин (или ЗТС, регистрационный номер согласно CAS 134678-17-4), адефовир дипивоксил, тенофовира дизопроксила фумарат,

- противовирусной вакцины или иммунологических композиций, более конкретно вакцины против HBV или иммунологических композиций, и

- их комбинаций.

Более конкретно, указанное второе соединение может представлять собой, например, ингибитор HBV, который выбран из:

- замещенных сульфонамидов, характеризующихся ингибирующей активностью в отношении сборки капсидов HBV и/или характеризующихся ингибирующей активностью в отношении HBsAg, таких как соединения, описанные в WO 2014033170, WO 2014184350, или другие комбинации (*например*, WO 2017181141), или карбоновые кислоты, как описано в WO 2017140750,

- ламивудина (или ЗТС, регистрационный номер согласно CAS 134678-17-4), адефовира дипивоксила, тенофовира дизопроксила фумарата,

- противовирусных вакцин и противовирусных иммунологических композиций, более конкретно вакцин против HBV и иммунологических композиций против HBV, и

- их комбинаций.

В настоящей заявке также предусмотрены фармацевтически приемлемые пролекарства на основе соединений, представленных в настоящей заявке, и их применение в терапии, более конкретно в лечении или предупреждении инфекции, вызванной HBV, более конкретно хронической инфекции, вызванной HBV.

Под термином "пролекарство" подразумевается, как правило, предшественник обозначенного соединения, который после введения субъекту превращается в соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при нахождении в условиях физиологического pH превращается в соединение, представленное в настоящей заявке). Фармацевтически приемлемое пролекарство более конкретно может представлять собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту.

В настоящей заявке также предусмотрены фармацевтически приемлемые метаболиты соединений, представленных в настоящей заявке, и их применение в терапии, более конкретно в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, при которых имеет место модулирование TLR7 и/или TLR8, более конкретно TLR8, более конкретно инфекции, вызванной HBV, более конкретно хронической инфекции, вызванной HBV, или в лечении рака.

Фармацевтически активный метаболит, как правило, означает фармакологически активный продукт метаболизма соединения, представленного в настоящей заявке, или его соли в организме. Пролекарства на основе соединения и активные метаболиты соединения могут быть определены с применением стандартных методик, известных или доступных в уровне техники.

Термин "содержащий", который является синонимичным с "включающий" или "содержащим в себе", является неограничивающим и не исключает дополнительные, не упомянутые элемент(элементы), ингредиент(ингредиенты) или стадию(стадии) способа, при этом термин "состоящий из" является ограничивающим термином, который исключает любые дополнительные элемент, стадию или ингредиент, которые не упомянуты в явной форме.

Термин "по сути состоящий из" является частично неограничивающим, который не исключает дополнительные, не упомянутые элемент(элементы), стадию(стадии) или ингредиент(ингредиенты), при условии, что такие дополнительные элемент(элементы), стадия(стадии) или ингредиент(ингредиенты) не оказывают существенного влияния на основные и новые свойства, представленные в настоящей заявке.

Следовательно, термин "содержащий" (или "содержат(содержит)") включает термин "состоящий из" ("состоят(состоит) из"), а также термин "по сути состоящий из" ("по сути состоят(состоит) из"). Соответственно, термин "содержащий" (или "содержат(содержит)") в настоящей заявке более конкретно подразумевает охватывание термина "состоящий из" ("состоят(состоит) из") и термина "по сути состоящий из" ("по сути состоят(состоит) из").

С целью помочь читателю описание было разделено на различные параграфы или разделы. Такие разделения не должны рассматриваться как разобшение сути параграфа или раздела от сути другого параграфа или раздела. Наоборот, описание охватывает все комбинации различных разделов, параграфов и предложений, которые могут быть рассмотрены специалистом в данной области техники.

Каждое из соответствующих раскрытий всех источников, упомянутых в данном документе, конкретно включено посредством ссылки. Следующие примеры предложены только для иллюстрации, а не для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Таблица 1

Сокращение	Значение
к. т.	Комнатная температура
ч.	Час(часы)
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ВОР	(Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
DMA	<i>N, N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N, N</i> -диметилформамид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол

Получение соединений

2-Амино-5-бромхиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-6,7-дифторхиназолин-4-ола. Rt: 1,16, *масса/заряд*=240/242 [M+H], способ: G.

(R)-2-((2-Амино-5-бромхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол. Раствор 2-амино-5-бромхиназолин-4-ола (2,4 г, 8,68 ммоль), D-норлейцинола (2,75 г, 23,43 ммоль), DBU (3,9 мл, 26,0 ммоль) и ВОР (4,61 г, 10,42 ммоль) в безводном DMF (40 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. Rt: 2,16, *масса/заряд*=339/341 [M+H], Способ: D.

(R)-2-((2-Амино-5-циклопропилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (1). Смесь смеси (R)-2-((2-амино-5-бромхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ола (200 мг, 0,59 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (151 мг, 1,77 ммоль) и фосфата калия (375 мг, 1,77 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (0,1 мл) продували азотом в течение 10 мин. Добавляли PdCl₂(dppf) (38 мг, 0,06 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разделяли с помощью простого эфира и воды, органический слой высушивали (MgSO₄), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель из фильтрата концентрировали *in vacuo*. Смесь очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента от CH₂Cl₂ до [CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₃ (9:1:0,1)].

Общая процедура А. Раствор 2-аминохиназолин-4-ола (2,4 г, 8,68 ммоль), D-норлейцинола (2 экв.), DBU (3 экв.) и ВОР (1,3 экв.) в безводном DMF перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта.

2-Амино-5-фторхиназолин-4-ол. В автоклав объемом 500 мл помещали 2-амино-6-фторбензойную кислоту (25 г, 161,16 ммоль), EtOH (350 мл), цианамид (10,16 г, 241,74 ммоль) и концентрированную HCl (8 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. и твердое вещество выделяли посредством фильтрации,

промывали с помощью этанола и высушивали под вакуумом. Rt: 0,93, *масса/заряд*=180 [M+H], Способ: Н. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,98 (m, 1 H), 7,13 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,51 (br. s., 2 H), 7,64 (m, 1 H), 12,30 (br. s, 1 H)

(R)-2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (2). Раствор 2-амино-5-фторхиназолин-4-ола (1,07 г, 6 ммоль), DBU (1,8 мл, 12 ммоль) в безводном DMF (30 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота. Добавляли порциями BOP (3,2 г, 7,2 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли D-норлейцинол (1,41 г, 12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 дней. Смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC (XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% водн. NH₄HCO₃, CH₃CN) с получением 0,81 г указанного в заголовке соединения.

5-(Трифторметил)хиназолин-2,4-диамин. В герметично закрытой пробирке смесь 2-фтор-6-(трифторметил)бензонитрила (4,5 г, 23,8 ммоль) и карбоната гуанидина (8,57 г, 47,6 ммоль) в DMA (54 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOH и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток смешивали с холодной водой и твердое вещество выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (5,2 г) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Амино-5-(трифторметил)хиназолин-4-ол. В колбе Шленка суспензию 5-(трифторметил)хиназолин-2,4-диамина (5,2 г, 0,02 моль) в NaOH (1 М, водн., 329 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. pH регулировали до значения 2-3 посредством добавления HCl (1 н., водн.). Смесь концентрировали *in vacuo*. Добавляли воду и твердое вещество выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (4,25 г). Rt: 1,79 мин., *масса/заряд*=169 [M+H], способ I.

(R)-2-((2-Амино-5-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (3). Раствор 2-амино-5-(трифторметил)хиназолин-4-ола (1,5 г, 6,55 ммоль), D-норлейцинола (2,30 г, 19,6 ммоль), DBU (2,94 мл, 19,6 ммоль) и бензотриазол-1-илокситриспирролидинфосфония гексафторфосфата (PyBOP) (4,43 г, 8,51 ммоль) в безводном DMF (30 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта.

(R)-2-((2-Амино-5-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ола фумарат. Фумаровую кислоту (346 мг, 2,99 ммоль) добавляли к раствору (R)-2-((2-амино-5-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ола (0,98 г, 2,99 ммоль) в CH₃OH (14,3

мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, затем высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,3 г).

(R)-2-((2-Амино-7-бромхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол. Раствор 2-амино-7-бромхиназолин-4(3H)-она (3,00 г, 12,5 ммоль), D-норлейцинола (3,66 г, 31,2 ммоль), (DBU) (4,67 мл, 31,2 ммоль) и RuBOP (8,45 г, 16,2 ммоль) в безводном (55 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. Rt: 1,32 мин., *масса/заряд*=339/341 [M+H], способ J3.

(R)-2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрил (4). В герметично закрытой пробирке раствор (R)-2-((2-амино-7-бромхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ола (1,43 г, 4,22 ммоль), Zn(CN)₂ (594 мг, 5,06 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (487 мг, 0,422 ммоль; 0,1 экв.) в диоксане (31 мл) дегазировали путем барботирования N₂ и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество Zn(CN)₂ (297 мг; 2,53 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (487 мг, 0,422 ммоль), смесь дегазировали с использованием азота и перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органический слой высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель удаляли при пониженном давлении, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента подвижной фазы CH₂Cl₂/CH₃OH (от 100/0 до 80/20) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (840 мг).

(R)-2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбогидразид. К раствору метил-(R)-2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилата (1,50 г, 4,71 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли гидразин (3,00 мл, 96,4 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 18 ч., затем охлаждали до к. т. Неочищенное вещество выпаривали *in vacuo* с получением 1,55 г указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

(R)-2-((2-Амино-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (5). В реакторе Шленка раствор (R)-2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбогидразида (1,30 г, 3,88 ммоль), триэтилортоформиата (22,8 мл, 137 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (57 мг, 0,33 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью NaHCO₃ (насыщ., водн.), воды и солевого раствора. Органический слой высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (YMC-actus Triart-C18, 10 мкм, 30×150 мм, градиент от 85% водн. NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN до 45% водн. NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN) с получением указанного в заголовке

продукта (25 мг).

2-Амино-8-метилхиназолин-4-ол. В круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, помещали 2-амино-3-метилбензойную кислоту (10 г, 66,15 ммоль), EtOH (250 мл), цианамид (4,17 г, 99,2 ммоль) и концентрированную HCl (3 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 6 ч. С интервалами в 1 ч. добавляли с помощью пипетки концентрированную HCl (0,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества выделяли посредством фильтрации, промывали с помощью EtOH и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (4,8 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 7,15 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 7,43 (br. s., 2 H), 7,55 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,80 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 11,17-12,49 (m, 1 H). Rt: 0,50 мин., *масса/заряд*=176 [M+H], способ В.

(R)-2-((2-Амино-8-метилхиназолин-4-ил)амино)пентан-1-ол (6). В стеклянный сосуд объемом 50 мл помещали 2-амино-8-метилхиназолин-4-ол (500 мг, 2,71 ммоль), безводный DMF (10 мл), DBU (1,22 мл, 8,13 ммоль) и D-норвалинол (1,40 г, 13,6 ммоль). К данному раствору добавляли BOP (1,44 г, 3,3 ммоль). Сосуд герметично закрывали и встряхивали в течение 15 ч. при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1 М, водн., 10 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли из фильтрата при пониженном давлении. К смеси добавляли EtOAc, продукт осаждался, и его выделяли в виде белого твердого вещества (309 мг).

(R)-2-((2-Амино-8-метилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (7). В сосуд объемом 50 мл помещали 2-амино-8-метилхиназолин-4-ол (500 мг, 2,24 ммоль), безводный DMF (10 мл), DBU (1,01 мл, 6,7 ммоль) и (R)-(-)-2-амино-1-гексанол (1,32 г, 11,2 ммоль). К данному раствору добавляли BOP (1,19 г, 2,7 ммоль). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь встряхивали в течение 15 ч. при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1 М, водн., 10 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали (MgSO₄), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли из фильтрата при пониженном давлении. К смеси добавляли EtOAc, и указанное в заголовке соединение осаждалось в виде белого твердого вещества (161 мг).

2-Амино-8-хлорхиназолин-4-ол. В круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную якорем магнитной мешалки, помещали 2-амино-3-хлорбензойную кислоту (25 г, 146 ммоль), EtOH (400 мл), цианамид (9,2 г, 219 ммоль) и конц. HCl (5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании. С интервалами в 1 ч. добавляли конц. HCl (1 мл). Через 6,5 ч. источник тепла удаляли и реакционную смесь охлаждали до к. т. Твердые вещества выделяли посредством фильтрации и промывали с помощью EtOH и простого эфира с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого

вещества (3,38 г). Rt: 3,37 мин., *масса/заряд*=196 [M+H], способ J2.

(R)-2-((2-Амино-8-хлорхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (8). В сосуд объемом 50 мл помещали 2-амино-8-хлорхиназолин-4-ол (390 мг, 2,0 ммоль), безводный DMF (10 мл), DBU (0,89 мл, 6,0 ммоль) и D-норлейцинол (1,17 г, 10,0 ммоль). К данному раствору добавляли BOP (1,06 г, 2,4 ммоль). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1 M, водн., 10 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли из фильтрата при пониженном давлении. К смеси добавляли EtOAc, примеси растворялись, и продукт выпадал в осадок. Надосадочную жидкость удаляли и способ дважды повторяли. Оставшийся растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (64 мг).

2-Амино-8-фторхиназолин-4-ол. Сложный метиловый эфир 2-амино-3-фторбензойной кислоты (15 г, 88,68 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл) в пробирке объемом 250 мл, предназначенной для работы под давлением, затем добавляли цианамид (5,59 г, 133 ммоль) и HCl (37% в H₂O) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 80°C. При охлаждении образовывался осадок, и его выделяли посредством фильтрации, промывали с помощью EtOH и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Rt: 0,44 мин., *масса/заряд*=180 [M+H], способ B.

(R)-2-((2-Амино-8-фторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (9). В сосуд объемом 50 мл помещали 2-амино-8-фторхиназолин-4-ол (400 мг, 1,9 ммоль), безводный DMF (10 мл), DBU (0,83 мл, 5,6 ммоль) и D-норлейцинол (1,09 г, 9,3 ммоль). К данному раствору добавляли BOP (0,98 г, 2,2 ммоль). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь встряхивали в течение 15 ч. при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1 M, водн., 10 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли из фильтрата при пониженном давлении. К смеси добавляли EtOAc, и продукт осаждался с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (224 мг).

(R)-2-((2-Амино-8-фторхиназолин-4-ил)амино)пентан-1-ол (10). В сосуд объемом 50 мл помещали 2-амино-8-фторхиназолин-4-ол (400 мг, 1,9 ммоль), безводный DMF (10 мл), DBU (0,83 мл, 5,6 ммоль) и D-норвалинол (766 мг, 7,4 ммоль). К данному раствору добавляли BOP (0,98 г, 2,2 ммоль). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь встряхивали в течение 15 ч. при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли NaOH (1 M, водн., 10 мл) и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали (сульфат магния), твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворители удаляли из фильтрата при пониженном

давлении. К смеси добавляли EtOAc, примеси растворялись, и указанный в заголовке продукт осаждался в виде белого твердого вещества (161 мг).

(R)-2-((2-Амино-8-метилхиназолин-4-ил)амино)гексилзобутират (11). (R)-2-((2-Амино-8-метилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (2,1 г, 7,65 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DBU (2,3 мл, 15,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли изобутирилхлорид (1,6 мл, 15,3 ммоль) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ и промывали водой. Органический слой высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством заполненной диоксидом кремния колонки с применением CH₂Cl₂/CH₃OH, от 100/0 до 95/5, в качестве градиента. Наилучшие фракции выпаривали и затем высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения.

2-Амино-5-метоксихиназолин-4-ол. В круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную якорем магнитной мешалки, помещали 2-амино-6-метоксибензойную кислоту (50 г, 299 ммоль), EtOH (400 мл), цианамид (18,9 г, 448,7 ммоль) и конц. HCl (5 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании и добавляли конц. HCl (1 мл) с интервалами в 1 ч. в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., указанное в заголовке соединение осаждалось, и его выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 5,40 (br. s., 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 7,23 (br. s., 2 H), 7,55 (m, 1 H). Rt: 0,89 мин., *масса/заряд*=192 [M+H], способ G.

(R)-2-((2-Амино-5-метоксихиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (12). Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-5-метоксихиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-7-фторхиназолин-4-ол. В круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную якорем магнитной мешалки, помещали 2-амино-4-фторбензойную кислоту (10 г, 64,46 ммоль), EtOH (200 мл), цианамид (4,06 г, 96,7 ммоль) и конц. HCl (3 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 6 ч. С интервалами в 1 ч. добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества выделяли посредством фильтрации, промывали с помощью EtOH и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2,8 г). Rt: 0,49 мин., *масса/заряд*=180 [M+H], способ В. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,01-7,16 (m, 2 H), 7,56 (br. s., 2 H), 7,99 (m, 1 H), 10,38-13,48 (m, 1 H).

(R)-2-((2-Амино-7-фторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (13). Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-7-фторхиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-7-метилхиназолин-4-ол. В круглодонную колбу объемом 250 мл,

оснащенную якорем магнитной мешалки, помещали 2-амино-4-метилбензойную кислоту (10 г, 64,17 ммоль), EtOH (200 мл), цианамид (4,05 г, 96,3 ммоль) и конц. HCl (3 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 6 ч. С интервалами в 1 ч. добавляли конц. HCl (0,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества выделяли с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества, Rt: 0,50 мин., *масса/заряд*=176 [M+H], способ В. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 7,22 (d, J=1,0 Гц, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,29 (br. s., 2 H), 12,65 (br. s, 1 H)

(R)-2-((2-Амино-7-метилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (14). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-7-метилхиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-6-фторхиназолин-4-ол. Метил-2-амино-5-фторбензоат (25 г, 147,8 ммоль) растворяли в EtOH (150 мл) в пробирке объемом 250 мл, предназначенной для работы под давлением, затем добавляли цианамид (9,32 г, 221,7 ммоль) и конц. HCl (27 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и указанное в заголовке соединение выделяли в виде белого осадка.

2-Амино-5-хлорхиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-6,7-дифторхиназолин-4-ола. Rt: 3,19 мин., *масса/заряд*=196 [M+H], способ J2.

(R)-2-((2-Амино-5-хлорхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (15). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-5-метилхиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола. Rt: 0,17, *масса/заряд* = [M+H] 176,1, Способ: К.

(R)-2-((2-Амино-5-метилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (16). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-5-метилхиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

Сложный метиловый эфир 2-амино-3-метоксибензойной кислоты. Смесь 2-амино-3-метоксибензойной кислоты (6,22 г, 37,21 ммоль) и карбоната цезия (18,18 г, 55,81 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при к. т. в течение 40 мин. Добавляли CH₃I (2,31 мл, 37,21 ммоль) в DMF (15 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу повторно экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, разделяли, высушивали над MgSO₄, твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,75 г, 31,73 ммоль). LC-MS ES⁺ *масса/заряд*=182,1; Rt: 0,68 мин., способ К.

2-Амино-8-метоксихиназолин-4-ол. Смесь сложного метилового эфира 2-амино-3-

метоксибензойной кислоты (5,70 г, 41,46 ммоль), цианамид (1,984 г, 47,19 ммоль), 37% HCl (1 мл) в EtOH нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. С интервалами в 1 ч. добавляли 37% HCl (0,1 мл). Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердое вещество фильтровали и промывали с помощью EtOH с получением 2-амино-8-метоксихиназолин-4-ола (2,70 г, 11,86 ммоль). LC-MS ES+ *масса/заряд*=192,1; Rt: 0,15 мин., способ К.

(R)-2-((2-Амино-8-метоксихиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (17). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-8-метоксихиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

Метил-2-амино-4-гидроксихиназолин-7-карбоксилат. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола. Rt: 1,02 мин., *масса/заряд*=220 [M+H], способ Н.

Метил-(R)-2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилат (18). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением метил-2-амино-4-гидроксихиназолин-7-карбоксилата в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-7,8-дифторхиназолин-4(3H)-он. В герметично закрытую пробирку последовательно добавляли диметилсульфон (13,9 г, 147 ммоль), а затем сульфолан (1,15 мл, 12,0 ммоль), 2-амино-3,4-дифторбензойную кислоту (5 г, 28,9 ммоль) и гидрохлорид хлорформамина (6,64 г, 57,8 ммоль) и смесь перемешивали при 165°C в течение 2 ч. Полученное твердое вещество добавляли к воде и подвергали воздействию ультразвука. рН регулировали до значения 7-8 путем добавления NH₃ (водн.). Осадок собирали посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (5,54 г) в виде бежевого твердого вещества. Rt: 1,72 мин., *масса/заряд*=198 [M+H], способ J.

(R)-2-((2-Амино-7,8-дифторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (19). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением метил-2-амино-7,8-дифторхиназолин-4(3H)-она в качестве исходного гетероцикла.

(R)-2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)-4-(метилтио)бутан-1-ол (20). Раствор 2-амино-5-фторхиназолин-4-ола (1 г, 3,964 ммоль), DBU (1,183 мл, 7,93 ммоль) в безводном DMF (20 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота. Добавляли порциями ВОР (1,93 г, 4,36 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Добавляли D-норлейцинол (929 мг, 7,93 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч. при к. т. Раствор очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% водн. NH₄HCO₃, CH₃CN, CH₃OH). (Rt: 0,66 мин., *масса/заряд*=297 [M+H], Способ: В)

(2R,3S)-2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)-3-метилпентан-1-ол (21). Раствор 2-амино-5-фторхиназолин-4-ола (200 мг, 1,12 ммоль), DBU (0,333 мл, 2,23 ммоль) в безводном DMF (10 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота. Добавляли порциями ВОР (543 мг, 1,23 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Добавляли L-изолейцинол (162 мг, 1,34 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч. при к. т.

Раствор очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% водн. NH_4HCO_3 , CH_3CN). Необходимые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. (Rt: 0,79 мин., *масса/заряд*=279 [M+H], Способ: B).

2-Амино-4-гидрокси-N-метилхиназолин-5-карбоксамид. Автоклав из нержавеющей стали объемом 75 мл продували азотом и в него загружали 2-амино-5-бромхиназолин-4-ол (0,5 г, 2,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мг, 0,02 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (17 мг, 0,042 ммоль), KOAc (408 мг, 4,17 ммоль), метиламин (2 М в THF, 10 мл), THF (25 мл) и диизопропилэтиламин (2 мл). Автоклав герметично закрывали, повышали давление до 50 бар CO и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в смеси $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (7 н.), затем очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP SunFire Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% водн. NH_4HCO_3 , CH_3OH). Rt: 0,78 мин., *масса/заряд*=219 [M+H], способ A.

(R)-2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-N-метилхиназолин-5-карбоксамид (22). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой A с применением метил-2-амино-4-гидрокси-N-метилхиназолин-5-карбоксамид в качестве исходного гетероцикла.

2-Амино-5,7-дифторхиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола. Rt: 1,01, *масса/заряд*=198 [M+H], Способ: B.

(R)-2-((2-Амино-5,7-дифторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (23). Раствор 2-амино-5,7-дифторхиназолин-4-ола (200 мг, 1,01 ммоль), DBU (0,303 мл, 2,03 ммоль) в безводном DMF (10 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере азота. Добавляли порциями BOP (494 мг, 1,12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Добавляли D-норлейцинол (162 мг, 1,38 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Смесь выливали в 1 мл воды, при этом перемешивание продолжали в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток поглощали в 30 мл CH_3OH , перемешивали и нейтрализовали с помощью конц. HCl. Раствор очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% водн. NH_4HCO_3 , CH_3OH).

2-Амино-7-(трифторметил)хиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола. Rt: 1,29, *масса/заряд*=230 [M+H], Способ: A.

(R)-2-((2-Амино-7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (24). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой A с применением 2-амино-7-(трифторметил)хиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

(R)-2-Амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-N, N-диметилхиназолин-7-карбоксамид (32). В герметично закрытой пробирке смесь метил-(R)-2-амино-4-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилата (1,50 г, 4,71 ммоль), диметиламина (2 М в THF, 7 мл) и триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD) (268 мг, 1,89 ммоль) в THF (81 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами правильной формы, 25 мкм, 120 г YMC ODS-25), градиент подвижной фазы: от 70% водн. NH_4HCO_3 (0,2%), 30% CH_3CN до 50% водн. NH_4HCO_3 (0,2%), 50% MeCN) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (940 мг).

2-Амино-5-фтор-8-метилхиназолин-4-ол. Указанное в заголовке соединение получали в ходе процедуры, аналогичной той, что описана для 2-амино-5-хлорхиназолин-4-ола. Rt: 1,09, *масса/заряд*=194 [M+H], Способ: А.

(R)-2-((2-Амино-5-фтор-8-метилхиназолин-4-ил)амино)гексан-1-ол (26). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А с применением 2-амино-5-фтор-8-метилхиназолин-4-ола в качестве исходного гетероцикла.

2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)-2-метилгексан-1-ол. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,85 (t, J=6,9 Гц, 3 H) 1,05-1,33 (m, 4 H) 1,41 (s, 3 H) 1,81-2,02 (m, 2 H) 3,47 (d, J=10,6 Гц, 1 H) 3,66 (d, J=10,6 Гц, 1 H) 5,10 (br s, 1 H) 6,23 (s, 2 H) 6,64-6,83 (m, 2 H) 7,00 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1 H) 7,36-7,51 (m, 1 H). Rt: 0,92 мин., *масса/заряд*=293 [M+H], Способ: В

2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)-2,4-диметилпентан-1-ол. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,88 (dd, J=6,6, 4,0 Гц, 6 H) 1,44 (s, 3 H) 1,69-1,86 (m, 3 H) 1,87-1,92 (m, 2 H) 3,49 (d, J=10,6 Гц, 1 H) 3,73 (d, J=10,6 Гц, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 6,67 (d, J=18,7 Гц, 1 H) 6,71-6,86 (m, 2 H) 7,01 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1 H) 7,33-7,52 (m, 1 H).

2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)гексан-1,3-диол. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. Rt: 1,29 мин., *масса/заряд*=295 [M+H], Способ: Н

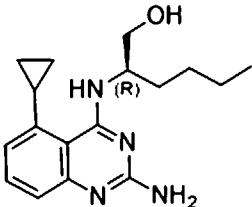
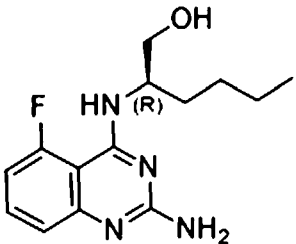
2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)-3-метилгексан-1-ол. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,82-0,89 (m, 3 H) 0,89-0,98 (m, 3 H) 1,06-1,50 (m, 4 H) 1,73-2,03 (m, 1 H) 3,44-3,75 (m, 2 H) 4,17-4,43 (m, 1 H) 4,74-4,95 (m, 1 H) 6,23 (s, 2 H) 6,54-6,74 (m, 1 H) 6,75-6,85 (m, 1 H) 7,03 (dd, J=8,4, 0,9 Гц, 1 H) 7,32-7,59 (m, 1 H). Rt: 0,87 мин., *масса/заряд*=293 [M+H], Способ: В

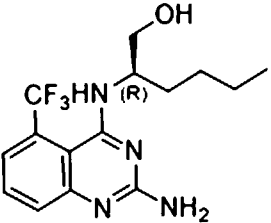
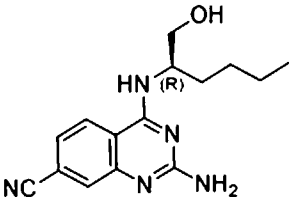
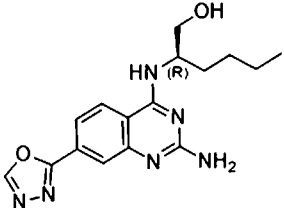
5-Фтор- N^4 -(1-метоксигексан-2-ил)хиназолин-2,4-диамин. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,83-0,95 (m, 3 H) 1,23-1,39 (m, 4 H) 1,54-1,69 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,36-3,56 (m, 2 H)

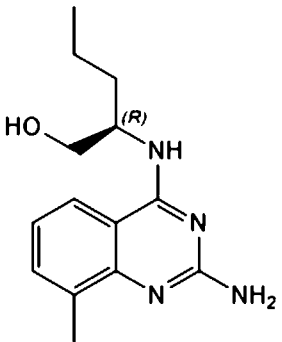
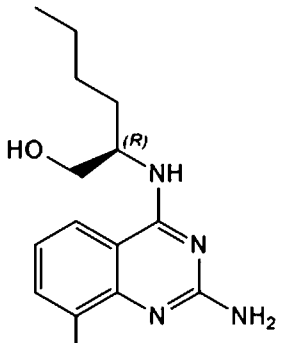
4,47-4,57 (m, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 6,65 (dd, J=15,4, 8,4 Гц, 1 H) 6,73-6,81 (m, 1 H) 7,02 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1 H) 7,44 (td, J=8,2, 6,7 Гц, 1 H). Rt: 1,02 мин., *масса/заряд*=293 [M+H], Способ: В.

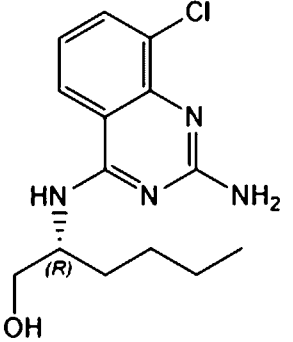
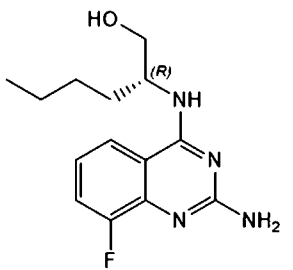
2-((2-Амино-5-фторхиназолин-4-ил)амино)гекс-5-ен-1-ол. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой А. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,83 (m, 2 H) 2,02-2,20 (m, 2 H) 3,51-3,61 (m, 2 H) 4,26-4,44 (m, 1 H) 4,92-4,97 (m, 1 H) 4,99-5,06 (m, 1 H) 5,77-6,00 (m, 1 H) 6,28 (s, 2 H) 6,68-6,87 (m, 2 H) 7,03 (dd, J=8,4, 0,9 Гц, 1 H) 7,35-7,54 (m, 1 H). Rt: 1,49 мин., *масса/заряд*=277 [M+H], Способ: А.

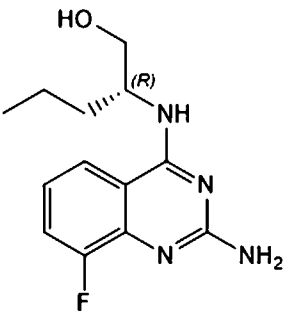
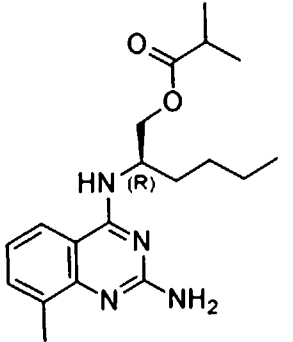
Таблица 2. Соединения формулы (I)

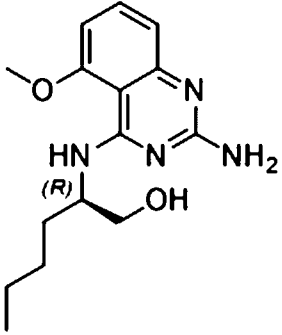
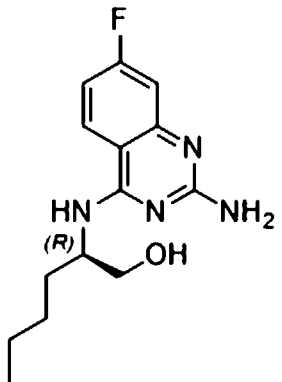
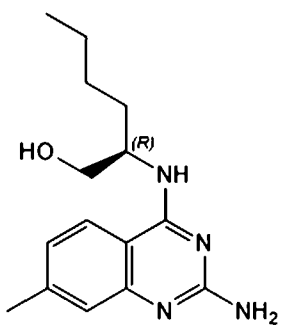
	Структура	¹ H ЯМР	LC-MS			Точка плавления (°C), способ	Оптическое вращение
			Масса/заряд M+H	Способ	Rt (мин.)		
1		¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,39 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,94 (m, 4H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	301	D	2,28	89, A	+0,3° (589 нм, c=0,23% вес/об., CH ₃ OH, 23°C)
2		¹ H ЯМР (360 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80-0,94 (m, 3 H), 1,23-1,43 (m, 4 H), 1,51-1,71 (m, 2 H), 3,48-3,61 (m, 2 H), 4,34 (br d, J=3,7 Гц, 1 H), 4,91 (br t, J=4,9 Гц, 1 H), 6,29 (br s, 2 H), 6,62-6,85 (m, 2 H), 7,02 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,44 (td, J=8,1, 6,8 Гц, 1 H)	279	B	0,80	175, B	+11,5° (589 нм, c=0,8% вес/об., CH ₃ OH, 23°C)

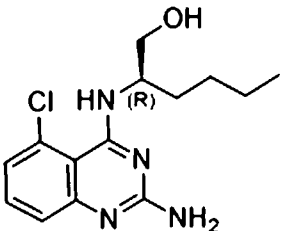
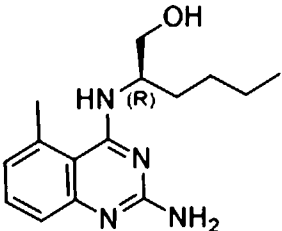
3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58-7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,51-6,59 (m, 2H), 6,31 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 1,51-1,69 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,84-0,90 (m, 3H)	329	F	2,74	49, C	+17,69° (589 нм, с=0,26% вес/об., DMF, 20°C)
4		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (m, 1H), 7,49-7,65 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> =8,08 Гц, 1H), 6,32 (br s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,39-3,57 (m, 2H), 1,44-1,87 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,85 (br s, 3H)	286	F	2,29	222, C	+29,66° (589 нм, с=0,29% вес/об., DMF, 20°C)
5		Данные отсутствуют	329	F	2,03	206, C	+10,4° (589 нм, с=0,25% вес/об., DMF, 20°C)

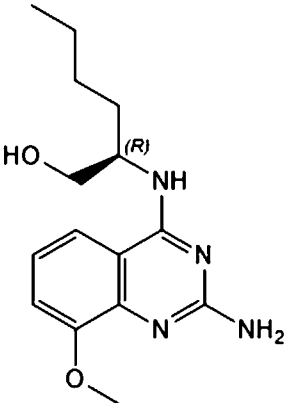
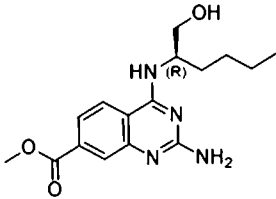
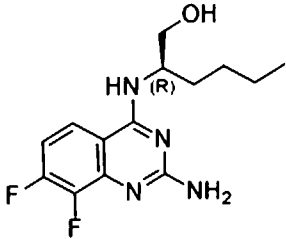
6		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,23-1,43 (m, 2 H), 1,49-1,72 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 4,31-4,43 (m, 1 H), 4,63-4,70 (m, 1 H), 5,88 (s, 2 H), 6,89 (dd, J=8,0, 7,2 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,88 (d, J=7,9 Гц, 1 H)	261	B	0,64	
7		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81-0,90 (m, 3 H), 1,20-1,37 (m, 4 H), 1,49-1,61 (m, 1 H), 1,64-1,76 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 3,41-3,55 (m, 2 H), 4,34 (td, J=8,7, 5,3 Гц, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 5,88 (s, 2 H), 6,90 m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,33 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 7,88 (m, 1 H)	275	G	1,33	

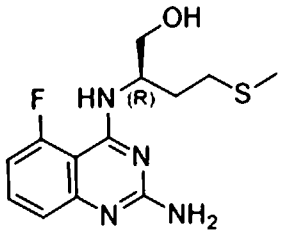
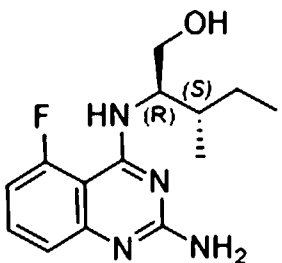
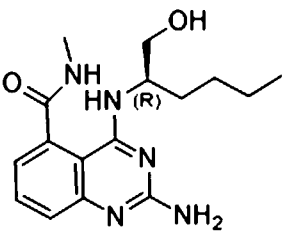
8		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 0,78-0,92 (m, 3 H), 1,20-1,40 (m, 4 H), 1,48-1,62 (m, 1 H), 1,63-1,76 (m, 1 H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,25 (br. s., 2 H), 6,96 (m, 1 H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H)	295	B	0,81	
9		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 0,80-0,91 (m, 3 H), 1,21-1,38 (m, 4 H), 1,49-1,62 (m, 1 H), 1,65-1,77 (m, 1 H), 3,43-3,56 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,20 (br. s., 2 H), 6,94 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,89 (m, 1 H)	279	B	0,74	

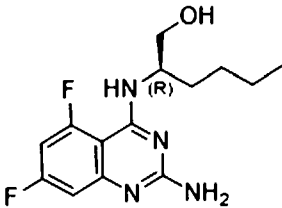
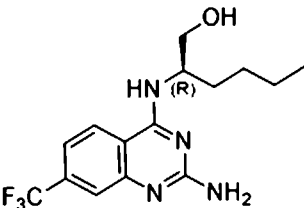
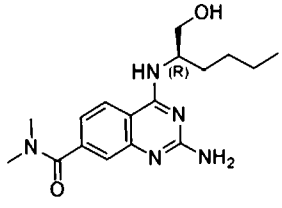
10		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,82-0,93 (m, 3 H), 1,19-1,44 (m, 2 H), 1,49-1,59 (m, 1 H), 1,60-1,73 (m, 1 H), 3,42-3,63 (m, 2 H), 4,30-4,50 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 6,20 (br. s., 2 H), 6,94 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H)	265	B	0,68	
11		¹ H ЯМР (360 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,81-0,89 (m, 3 H), 1,00 (m, 6 H), 1,22- 1,37 (m, 4 H), 1,61 (br d, J=7,0 Гц, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,40-2,47 (m, 1 H), 4,03-4,10 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 6,91 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,86 (m, 1 H)	345	H	1,95	

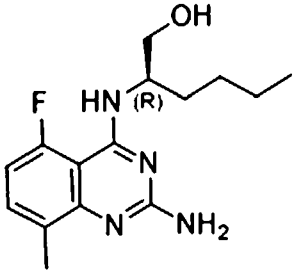
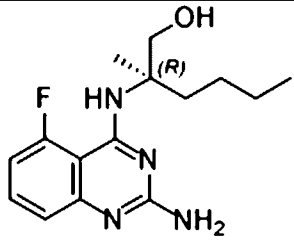
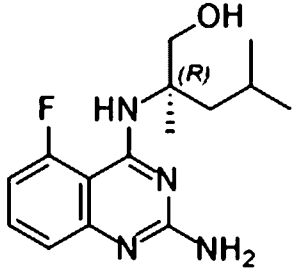
12		^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,95-8,06 (m, 1H), 6,82-6,94 (m, 2H), 4,40-4,54 (m, 1H), 3,66 (d, $J=5,36$ Гц, 2H), 3,31 (br s, 3H), 1,57-1,82 (m, 2H), 1,21-1,47 (m, 4H), 0,91 (br s, 3H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	291	D	2,10		+18,8° (589 нм, $c=0,82\%$ вес/об., CH ₃ OH, 23°C)
13		^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 2H), 4,34-4,43 (m, 1H), 3,57 (d, $J=5,36$ Гц, 2H), 1,47-1,72 (m, 2H), 1,29 (br s, 4H), 0,82 (br s, 3H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	279	D	1,97	230, A	+38,62° (589 нм, $c=0,78\%$ вес/об., CH ₃ OH, 23°C)
14		^1H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,83 (d, $J=8,25$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, $J=7,70$ Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 3,67 (d, $J=5,36$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,58-1,82 (m, 2H), 1,39 (br s, 4H), 0,85-0,97 (m, 3H).	275	D	2,08	227, A	+46,93° (589 нм, $c=0,5\%$ вес/об., CH ₃ OH, 23°C)

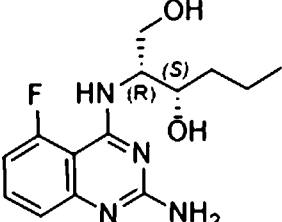
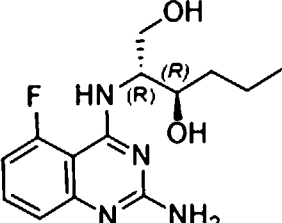
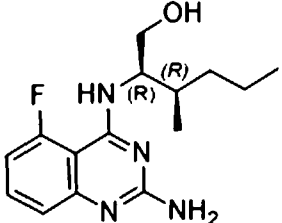
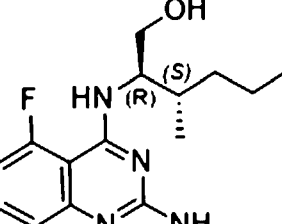
		Способные к обмену протоны не обнаружены.					
15		¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,52 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,74 (d, J=3,9 Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 4H), 0,94 (m, 3H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	295	D	2,15		+21,1° (589 нм, c=0,4% вес/об., CH ₃ OH, 23°C)
16		¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,62 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29- 7,20 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,51-1,34 (m, 4H), 0,94 (m, 3H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	275	D	2,07		+9,5° (589 нм, c=0,72% вес/об., CH ₃ OH, 23°C)

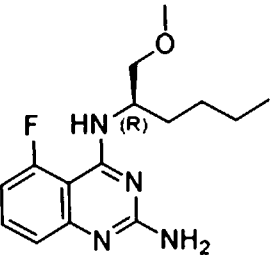
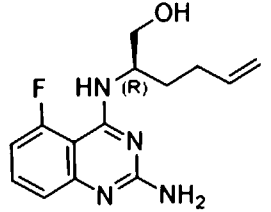
17		^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (dd, $J=7,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 1,73 (m, H), 1,40 (m, 4H), 0,92 (m, 3H). Способные к обмену протоны не обнаружены.	291	D	2,07	181, A	$+22,6^\circ$ (589 нм, $c=0,6$ вес/об. %, CH_3OH , 23°C)
18		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,86 (br s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,62 (br s, 2H), 1,19-1,39 (m, 4H), 0,81-0,91 (m, 3H)	319	I	1,89		
19		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,88-8,02 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 1H), 6,41 (br s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 3H)	297	E	2,28	231, C	$+29,31^\circ$ (589 нм, $c=0,29$ вес/об. %, DMF , 20°C)

20		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,88-1,99 (m, 2 H) 2,05 (s, 3 H) 2,53-2,58 (m, 2 H) 3,55-3,59 (m, 2 H) 4,41 (br s, 1 H) 6,25 (s, 2 H) 6,68-6,85 (m, 2 H) 7,02 (m, 1 H) 7,36-7,52 (m, 1 H)	297	B	0,66		
21		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,5 Гц, 3 H) 0,94 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,08-1,22 (m, 1 H) 1,48-1,59 (m, 1 H) 1,76-1,87 (m, 1 H) 3,53-3,67 (m, 2 H) 4,18-4,29 (m, 1 H) 4,72-4,93 (m, 1 H) 6,24 (s, 2 H) 6,66-6,75 (m, 1 H) 6,75-6,83 (m, 1 H) 7,03 (m, 1 H) 7,44 (m, 1 H).	279	B	0,79		
22		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,77-0,96 (m, 3 H) 1,21-1,36 (m, 4 H) 1,37-1,51 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,80 (m, 3 H) 3,34-3,42 (m, 2 H) 3,44-3,58 (m, 1 H) 4,10-4,31 (m, 1 H) 4,70 (t, J=5,1 Гц, 1 H)	318	B	0,61		

		6,03 (s, 2 H) 6,94 (m, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 8,74 (m, 1 H).					
23		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,78-0,94 (m, 3 H) 1,20-1,42 (m, 4 H) 1,49-1,72 (m, 2 H) 3,48-3,57 (m, 2 H) 4,26-4,43 (m, 1 H) 4,88 (br s, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 6,62-6,71 (m, 1 H) 6,72-6,77 (m, 1 H) 6,79-6,88 (m, 1 H)	297	A	1,68		
24		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,65-0,95 (m, 3 H) 1,18-1,43 (m, 4 H) 1,48-1,60 (m, 1 H) 1,62-1,87 (m, 1 H) 3,50-3,54 (m, 2 H) 4,28-4,48 (m, 1 H) 4,75 (br s, 1 H) 6,63 (s, 2 H) 7,36 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,92 (m, 1 H) 8,38 (m, 1 H)	329	A	1,69		
25		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,11 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,08 Гц, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H),	332	F	1,94	87, C	+23,2° (589 нм, c=0,25 вес/об. %, DMF, 20°C)

		4,34 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (br s, 3H), 1,69 (br s, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 4H), 0,85 (br t, $J=5,81$ Гц, 3H)					
26	 <p>Chemical structure of 2-(4-fluorophenyl)-4-(1-hydroxybutyl)quinazolin-5-amine. The quinazolin-5-amine core is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 4-position with a 1-hydroxybutyl group. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,75-0,97 (m, 3 H) 1,19-1,42 (m, 4 H) 1,48-1,75 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,43-3,62 (m, 2 H) 4,25-4,42 (m, 1 H) 4,86 (t, $J=5,2$ Гц, 1 H) 6,20 (br s, 2 H) 6,55-6,82 (m, 2 H) 7,31 (t, $J=7,2$ Гц, 1 H)	293	A	1,78		
27	 <p>Chemical structure of 2-(4-fluorophenyl)-4-(1-hydroxybutyl)quinazolin-5-amine. The quinazolin-5-amine core is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 4-position with a 1-hydroxybutyl group. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>						
28	 <p>Chemical structure of 2-(4-fluorophenyl)-4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)quinazolin-5-amine. The quinazolin-5-amine core is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 4-position with a 1-hydroxy-2-methylpropyl group. The stereochemistry at the chiral center is (R).</p>						

29							
30							
31							
32							

33							
34							

Аналитические способы

Таблица 3

Характеристики соединений определяли с помощью LC-MS с применением следующих способов

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока (мл/мин.)	Продолжительность анализа (мин.)
					Т кол. (С)	
А	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7	3,5
					55	

B	Waters: Acquity [®] UPLC [®] - DAD и SQD	Waters BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8	2
					55	
C	Waters: Acquity [®] UPLC [®] - DAD и SQD	Waters HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	A: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,8 ----- 40	3,5
D	Agilent 1100 - DAD- MSD G1956A	YMC-Pack ODS- AQ C18 (50×4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1% HCOOH в H ₂ O. B: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 4,8 мин., удерживание в течение 1,0 мин., до 95% А за 0,2 мин.	2,6	6,0
					35	
E	Waters: Acquity [®] H- Class - DAD и SQD2 [™]	Waters BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	От 84,2% А/15,8% В до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,96 мин., обратно до 84,2% А/15,8% В за 0,73 мин., удерживание в течение 0,49 мин.	0,343 ----- 40	6,1

F	Waters: Acquity UPLC [®] - DAD и Quattro Micro [™]	Waters BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	А: 7 мМ 95% CH ₃ COONH ₄ / CH ₃ CN, В: 5% CH ₃ CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин. до 10,5% А за 2,18 мин., удерживание в течение 1,94 мин., обратно до 84,2% А за 0,73 мин., удерживание в течение 0,73 мин.	$\frac{0,343}{40}$	6,2
G	Waters: Acquity [®] UPLC [®] - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	$\frac{0,8}{55}$	3,5
H	Waters: Acquity [®] UPLC [®] - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	$\frac{0,7}{55}$	3,5
I	Waters: Acquity UPLC [®] H-Class - DAD и SQD 2	Waters HSS [®] -T3 (1,8 мкм, 2,1×50 мм)	А: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ / 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN, С: 0,2% HCOOH в воде	От 49% А/2% В в течение 0,25 мин. до 8% А/84% В за 1,55 мин., удерживание в течение 1	$\frac{0,45}{40}$	3,8

				мин., обратно до 49% А/2% В за 0,2 мин., удерживание в течение 0,8 мин.		
J	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и QDa	Waters HSS®-T3 (1,8 мкм, 2,1×50 мм)	А: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ /5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN, С: 0,2% HCOOH в воде	От 49% А/2% В в течение 0,25 мин. до 8% А/84% В за 1,55 мин., удерживание в течение 1 мин., обратно до 49% А/2% В за 0,2 мин., удерживание в течение 0,8 мин.	0,45 --- 40	3,8
J2	Waters: Alliance®-DAD - ZQ и ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6*100 мм)	А: 25 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN С: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN, и 40% CH ₃ OH, и 20% H ₂ O с 0,25% CH ₃ COOH	От 100% А до 1% А, 49% В и 50% С за 6,5 мин. до 1% А и 99% В за 0,5 мин., до 100% D за 1 мин. и удерживание в течение 1,0 мин., до 100% А за 0,5 мин. и удерживание в течение 1,5	1,6 ----- 40	11

				мин.		
J3	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и SQD 2	Waters BEH® C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	А: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ / 5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1 мин., удерживание в течение 1,6 мин., обратно до 95% А за 0,2 мин., удерживание в течение 0,5 мин.	0,5 40	3,3

LCMS, способ К. Анализы проводили на колонке Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (50 мм x 2,1 мм I.D.; 1,7 мкм) при 60°C со скоростью потока 1,5 мл/мин. Градиентное элюирование проводили от 90% (вода+0,1% HCOOH)/10% CH₃CN до 10% (вода+0,1% HCOOH)/90% CH₃CN за 1,50 минуты; полученную композицию выдерживали в течение 0,40 мин.; затем применяли конечный состав подвижной фазы: от 10% (вода+0,1% HCOOH)/90% CH₃CN до 90% (вода+0,1% HCOOH)/10% CH₃CN за 0,10 минуты. Объем вводимой пробы составлял 2 мкл с применением автодозатора-инжектора Agilent или 5 мкл с применением инжектора Gerstel MPS. Диапазон обнаружения для MS и DAD-детектор были установлены на 100-800 масса/заряд и 190-400 нм соответственно.

Точка плавления. Значения точки плавления определяли в соответствии со следующими способами.

A. Mettler Toledo MP50

B. DSC: от 30 до 300°C при 10°C/мин. 50 мл N₂

C. DSC: от 25°C до 350°C/10°C мин./40 мкл Al

Описание биологических анализов

Оценка активности в отношении TLR7 и TLR8

Способность соединений активировать TLR7 и/или TLR8 человека оценивали в клеточном анализе с репортерным геном с использованием клеток HEK293, временно трансфицированных вектором экспрессии TLR7 или TLR8 и репортерной конструкцией NFκB-luc. В одном случае конструкция экспрессии TLR экспрессирует соответствующую последовательность дикого типа или мутантную последовательность, содержащую делецию во втором богатом лейцином повторе TLR. Ранее было показано, что такие мутантные TLR белки являются более чувствительными к активации агонистом (US 7498409, выданный Schering Corporation, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки).

Клетки HEK293 выращивали в среде для культивирования (DMEM, дополненная 10% FCS и 2 mM глутамин). Для трансфекции клеток в 10-см чашках клетки отделяли с помощью трипсина-EDTA, трансфицировали смесью плазмиды CMV-TLR7 или TLR8 (750 нг), плазмиды NFκB-люцифераза (375 нг) и трансфекционного реагента и инкубировали 24 ч. при 37°C в увлажненной 5% CO₂ атмосфере. Трансфицированные клетки затем отделяли с помощью трипсина-EDTA, промывали в PBS и ресуспендировали в среде до плотности $1,67 \times 10^5$ клеток/мл. Тридцать микролитров клеток затем распределяли в каждую лунку в 384-луночных планшетах, где уже содержалось 10 мкл соединения в 4% DMSO. После 6 ч. инкубации при 37°C, 5% CO₂, определяли активность люциферазы путем добавления 15 мкл субстрата STEADY LITE PLUS (PERKIN ELMER) в каждую лунку и проводили считывание показаний на устройстве для визуализации микропланшетов VIEWLUX ULTRAHTS (PERKIN ELMER). Кривые зависимости доза-ответ были построены на основе измерений, выполненных в четырех повторностях. Для каждого соединения определяли значения наиболее низких эффективных концентраций (LEC), определяемых как концентрация, которая вызывает эффект, по меньшей мере в два

раза превышающий стандартное отклонение анализа.

Токсичность соединения определяли параллельно в 384-луночных планшетах с использованием аналогичной серии разведений соединения на клетках, трансфицированных только конструкцией CMV-TLR7 ($1,67 \times 10^5$ клеток/мл), из расчета 30 мкл на лунку. Жизнеспособность клеток измеряли после 6 ч. инкубации при 37°C, 5% CO₂, посредством добавления 15 мкл ATP lite (PERKIN ELMER) на лунку и считывания показаний на устройстве для визуализации микропланшетов ViewLux ultraHTS (PERKIN ELMER). Данные указывали как CC₅₀.

Таблица 4

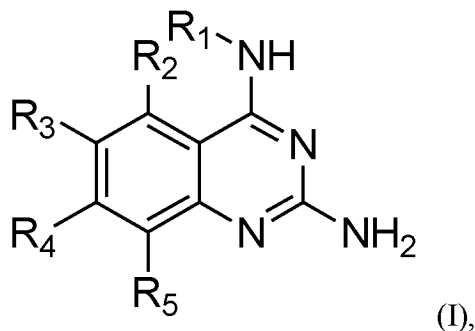
Биологическая активность соединений формулы (I)

Номер	hTLR7-wt (LEC)	hTLR8-wt (LEC)
1	>100	0,35
2	27,7	0,07
3	>100	0,66
4	>100	0,14
5	>25	0,38
6	>25	5,75
7	>25	0,46
8	>25	2,72
9	>25	0,11
10	>25	3,27
11	>25	0,64
12	11,3	0,39
13	29,4	0,04
14	11,5	0,11
15	>100	0,07
16	>100	0,19
17	>50	3,74
18	>100	0,57
19	>100	0,41
20	>50	0,7
21	1,71	0,09
22	2,17	1,81
23	6,24	0,04

24	3,36	0,35
25	>100	3,89
26	>100	0,57

НОВАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение препарата, содержащего первое соединение и второе соединение, для одновременного, раздельного или последовательного введения лекарственного средства для предупреждения или лечения инфекции, вызванной HBV, или заболевания, вызванного HBV, у млекопитающего, нуждающегося в этом, где указанное первое соединение является соединением формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или полиморфом, где

- R₁ представляет собой C₄₋₈алкил, замещенный гидроксилом,

- углерод в R₁, связанный с амином в положении 4 хиназолина, находится в (*R*)-конфигурации,

- R₂ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил, метокси, циклопропил, трифторметил или амид карбоновой кислоты, где каждый из метила, метокси и циклопропила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора и нитрила,

- R₃ представляет собой водород или дейтерий,

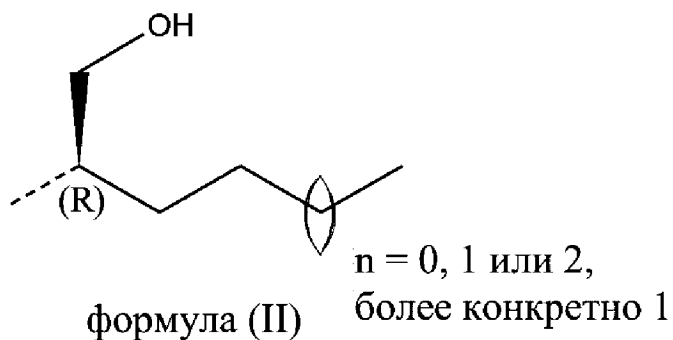
- R₄ представляет собой водород, дейтерий, фтор, метил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид карбоновой кислоты, нитрил, циклопропил, C₄₋₇гетероцикл или 5-членную гетероарильную группу, где каждый из метила, циклопропила, C₄₋₇гетероцикла и 5-членной гетероарильной группы необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила,

и

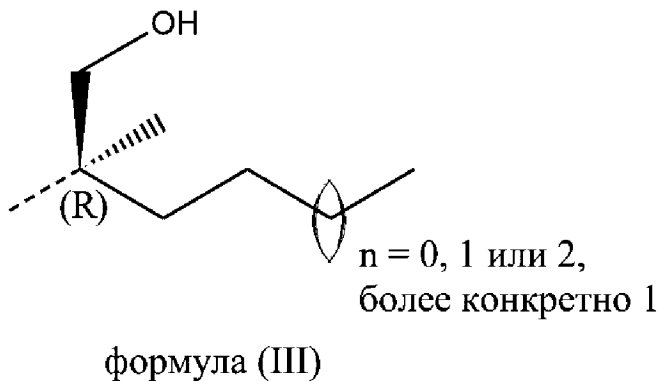
- R₅ представляет собой водород, дейтерий, фтор, хлор, метил или метокси,

при условии, что по меньшей мере один из R₂, R₃, R₄ и R₅ не представляет собой водород, и указанное второе соединение является ингибитором HBV.

2. Применение по п. 1, где R₁ в соединении формулы (I) представлен формулой (II),



или формулой (III),

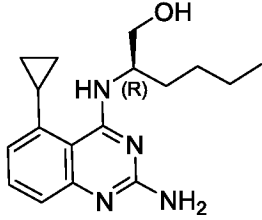
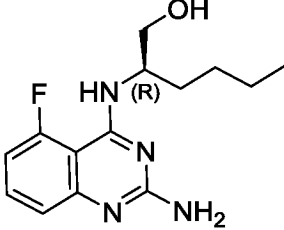
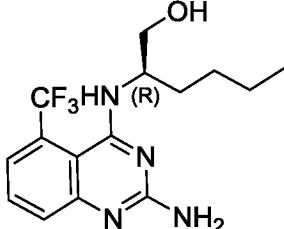
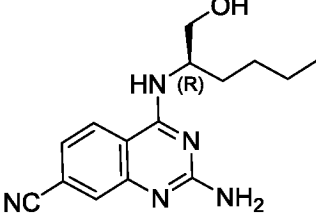
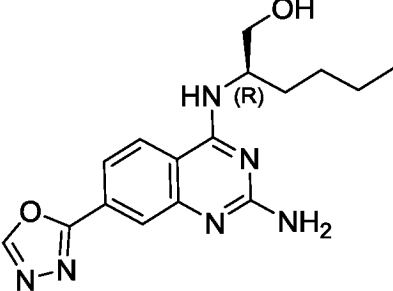
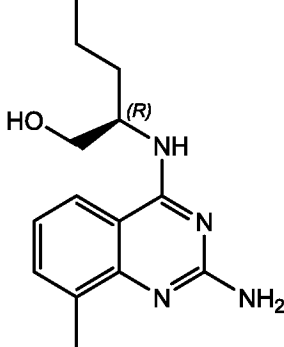


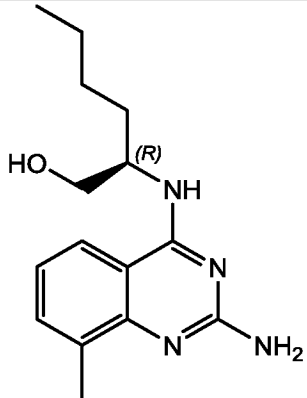
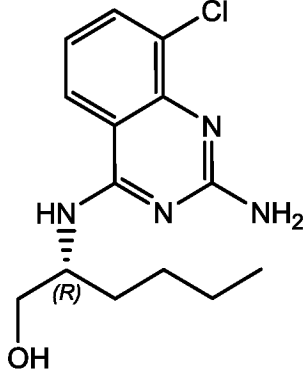
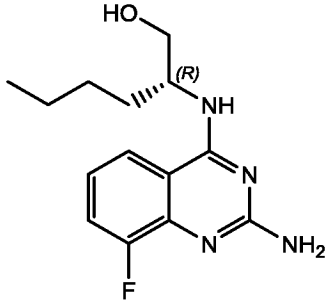
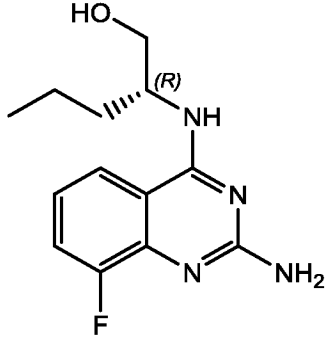
3. Применение по п. 1 или п. 2, где R_2 в соединении формулы (I) представляет собой фтор, хлор или метил, и при этом метил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора и нитрила.

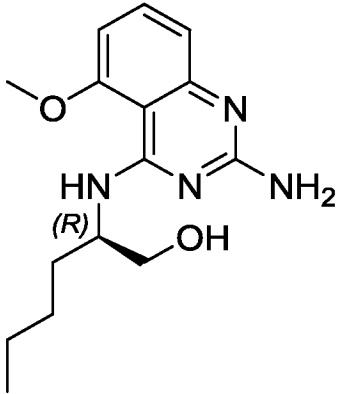
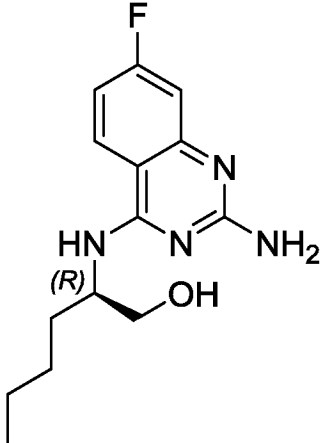
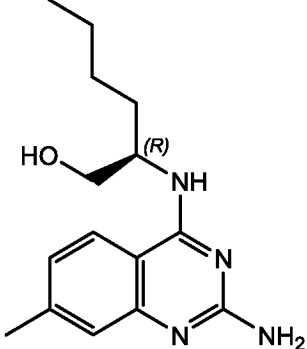
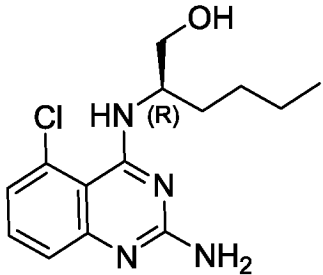
4. Применение по любому из п.п. 1-3, где R_2 в соединении формулы (I) представляет собой фтор, или хлор, или метил, более конкретно фтор или хлор, более конкретно фтор.

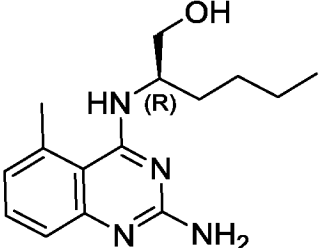
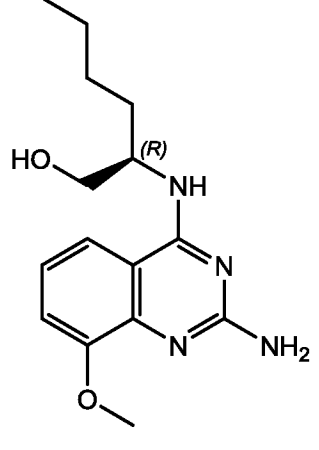
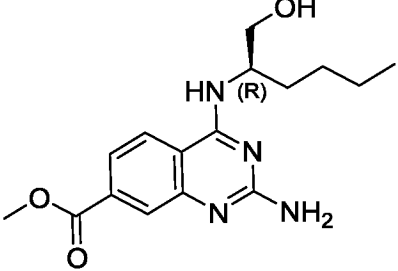
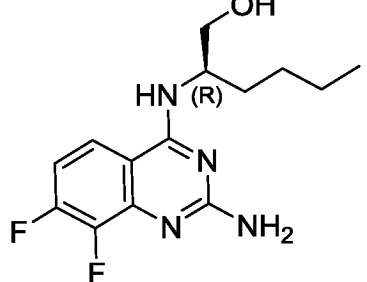
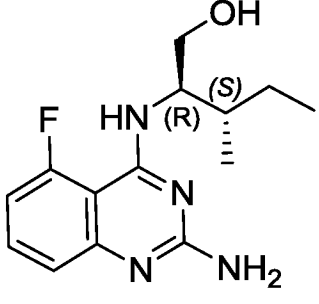
5. Применение по любому из п.п. 1-4, где R_4 в соединении формулы (I) представляет собой фтор или метил, и при этом метил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксила или метила.

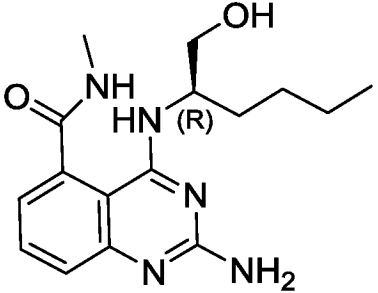
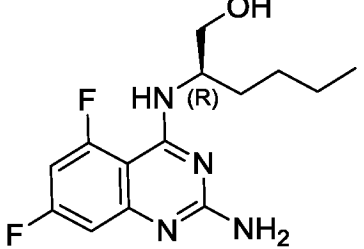
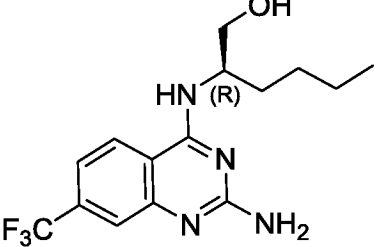
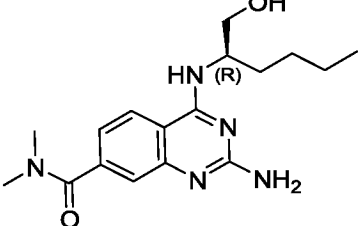
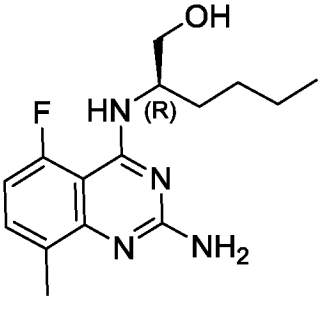
6. Применение по п. 1 или п. 2, где первое соединение выбрано из соединений 1-10, 12-19 и 21-26:

Номер соединения	
1	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccccc12C1CC1</chem>
2	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(F)c12</chem>
3	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(C(F)(F)F)c12</chem>
4	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(C#N)cc12</chem>
5	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc3c(c2)nn3</chem>
6	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccccc12C</chem>

Номер соединения	
7	 <chem>CCCC[C@@H](N)C1=NC2=CC=CC=C2N=C(N)N1</chem>
8	 <chem>CCCC[C@@H](N)C1=NC2=CC=C(Cl)C=C2N=C(N)N1</chem>
9	 <chem>CCCC[C@@H](N)C1=NC2=CC=C(F)C=C2N=C(N)N1</chem>
10	 <chem>CCCC[C@@H](N)C1=NC2=CC=C(F)C=C2N=C(N)N1</chem>

Номер соединения	
12	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(OC)ccc12</chem>
13	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2ccc(F)cc12</chem>
14	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc12</chem>
15	 <chem>CCCC[C@@H](O)Nc1nc(N)c2cc(Cl)ccc12</chem>

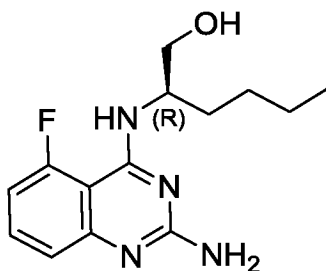
Номер соединения	
16	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccccc12C</chem>
17	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(OC)cc12</chem>
18	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(OC(=O))cc12</chem>
19	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(F)c(F)cc12</chem>
21	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(F)cc12C</chem>

Номер соединения	
22	
23	
24	
25	
26	

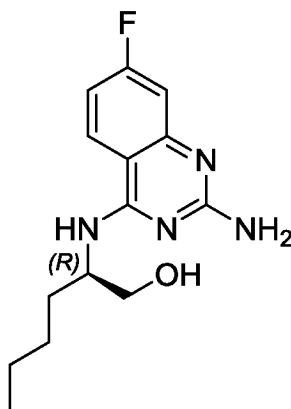
7. Применение по п. 6, где первое соединение выбрано из соединений 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 и 26.

8. Применение по п. 6 или п. 7, где первое соединение выбрано из соединений 2, 13, 14, 15, 16, 21 и 23.

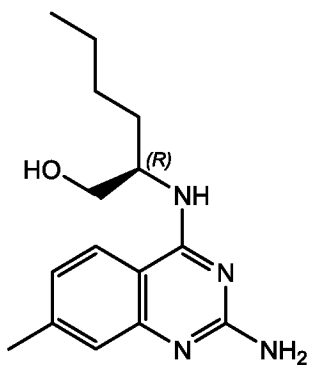
9. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 2 структурной формулы



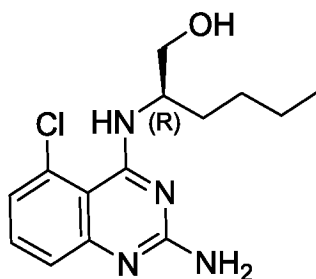
10. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 13 структурной формулы



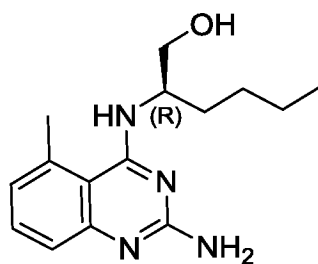
11. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 14 структурной формулы



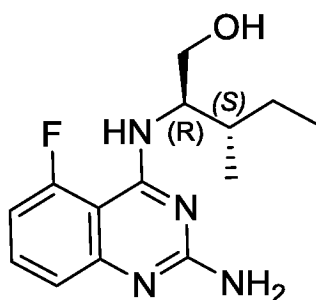
12. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 15 структурной формулы



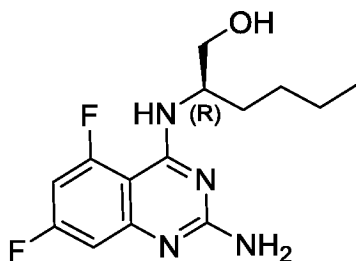
13. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 16 структурной формулы



14. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 21 структурной формулы



15. Применение по п. 8, где первое соединение представляет собой соединение 23 структурной формулы



16. Применение по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор HBV представляет собой вакцину против HBV или иммунологическую композицию против HBV.

17. Применение по любому из п.п. 1-16, где соединение формулы (I) представлено в форме фармацевтической композиции, которая содержит указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, разбавителями или носителями.

18. Применение по любому из п.п. 1-17 для использования в лечении или предупреждении инфекции, вызванной HBV, или заболевания, вызванного HBV, более конкретно для использования в лечении или предупреждении хронической инфекции, вызванной HBV, или одного или нескольких заболеваний, выбранных из фиброза печени, воспаления печени, некроза печени, цирроза, заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/054941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D239/95 A61K31/517 A61P1/16 A61P37/06 A61P35/00
 A61P31/12
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2018/045144 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 8 March 2018 (2018-03-08) claims 1,20	1,6, 10-15
X	----- PIETERS S T AL: "Discovery of selective 2,4-diaminoquinazoline toll-like receptor 7 (TLR 7) agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 28, no. 4, February 2018 (2018-02), pages 711-719, XP055466548, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.01.014 table 3; compounds 8,11,12	1,10-15
X	----- WO 2016/141092 A1 (GILEAD SCIENCES INC) 9 September 2016 (2016-09-09) claims 1, 93-96, 100 ----- -/--	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 4 April 2019	Date of mailing of the international search report 15/04/2019
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Elliott, Adrian
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/054941

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2012/156498 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 22 November 2012 (2012-11-22) compounds 9, 17, 18, 30, 33, 36, 37, 41, 43, 44, 46-48, 50, 52, 53, 55, 59, 60, 62-64, 66, 67, 69, 71, 73, 75, 81, 82, 84, 86; claims</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15
X	<p>KIM M K ET AL: "De Novo Design of 2-Amino-4-Alkylaminoquinazoline-7-Carboxam ides as Potential Scaffold for JAK1-Selective Inhibitors", BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 35, no. 11, 20 November 2014 (2014-11-20), pages 3377-3380, XP055466194, ISSN: 0253-2964, DOI: 10.5012/bkcs.2014.35.11.3377 compound 3b</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,12,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/054941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2018045144	A1	08-03-2018	AR 109560 A1	26-12-2018
			AU 2017318601 A1	21-03-2019
			CA 3035346 A1	08-03-2018
			TW 201811757 A	01-04-2018
			US 2018065938 A1	08-03-2018
			WO 2018045144 A1	08-03-2018

WO 2016141092	A1	09-09-2016	AU 2016216673 A1	22-09-2016
			AU 2017202755 A1	18-05-2017
			AU 2018282291 A1	17-01-2019
			BR 102016004764 A2	06-09-2016
			CA 2978188 A1	09-09-2016
			CL 2017002225 A1	13-04-2018
			CN 107108615 A	29-08-2017
			CR 20170395 A	07-11-2017
			CU 20170115 A7	13-03-2018
			CU 20180011 A7	05-06-2018
			CY 1120143 T1	12-12-2018
			DK 3097102 T3	22-01-2018
			DO P2017000203 A	15-10-2017
			EA 201791782 A1	31-05-2018
			EP 3097102 A1	30-11-2016
			EP 3321265 A1	16-05-2018
			ES 2656225 T3	26-02-2018
			HR P20172003 T1	23-02-2018
			HU E038059 T2	29-10-2018
			JP 6182278 B2	16-08-2017
			JP 2017203033 A	16-11-2017
			JP 2017509667 A	06-04-2017
			KR 20160113243 A	28-09-2016
			KR 20170114273 A	13-10-2017
			LT 3097102 T	25-01-2018
			MD 3097102 T2	28-02-2018
			MD 20170081 A2	31-03-2018
			ME 02893 B	20-04-2018
			PE 00312018 A1	09-01-2018
			PH 12017501590 A1	05-02-2018
			PL 3097102 T3	30-04-2018
			PT 3097102 T	22-01-2018
			SG 11201606876R A	28-10-2016
SI 3097102 T1	28-02-2018			
TW 201639841 A	16-11-2016			
US 2016289229 A1	06-10-2016			
US 2017281627 A1	05-10-2017			
UY 36577 A	30-09-2016			
WO 2016141092 A1	09-09-2016			

WO 2012156498	A1	22-11-2012	AU 2012258220 A1	31-10-2013
			BR 112013029537 A2	24-01-2017
			CA 2835229 A1	22-11-2012
			CL 2013003313 A1	04-07-2014
			CN 103748081 A	23-04-2014
			DK 2709989 T3	09-04-2018
			EA 201391719 A1	31-03-2014
			EP 2709989 A1	26-03-2014
			ES 2663601 T3	16-04-2018
			HR P20180447 T1	20-04-2018
			HU E036220 T2	28-06-2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2019/054941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IL 228906 A	31-08-2017
		JP 6050329 B2	21-12-2016
		JP 2014516958 A	17-07-2014
		KR 20140051849 A	02-05-2014
		LT 2709989 T	10-04-2018
		ME 02986 B	20-10-2018
		MX 347966 B	18-05-2017
		MY 166557 A	16-07-2018
		NZ 616642 A	26-06-2015
		PL 2709989 T3	29-06-2018
		PT 2709989 T	27-03-2018
		SG 194852 A1	30-12-2013
		SI 2709989 T1	30-04-2018
		UA 114476 C2	26-06-2017
		US 2014073642 A1	13-03-2014
		WO 2012156498 A1	22-11-2012
		ZA 201308746 B	27-01-2016