

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034650**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.03.03**

(21) Номер заявки  
**201590667**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.10.03**

(51) Int. Cl. **C07D 213/75** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**C07D 239/48** (2006.01)

---

(54) **АЦИЛАМИНОПИРИМИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) **12187519.9**(32) **2012.10.05**(33) **EP**(43) **2015.07.30**(86) **PCT/EP2013/070619**(87) **WO 2014/053595 2014.04.10**

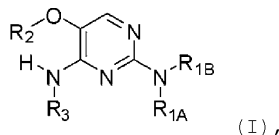
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
ЮСи (IE)**

(56) WO-A1-2012136834  
ANGELICA M. BELLO ET AL.: "De Novo Design of Nonpeptidic Compounds Targeting the Interactions between Interferon- $\alpha$  and its Cognate Cell Surface Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 9, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 2734-2723, XP008157384, DOI: 10.1021/JM701182Y whole document, specially compounds 14-21 in p. 2737  
US-A-5434157  
WO-A1-2006053109

(72) Изобретатель:  
**Мак Гоуен Дэвид Крейг (BE),  
Питерс Серж Мария Алоисиус (NL),  
Эмбрехтс Вернер, Ласт Стефан  
Жюльен, Йонкерс Тим Хьюго Мария,  
Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар  
(BE)**

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

(57) Изобретение относится к ациламинопиримидиновым производным формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соли, где R<sub>1A</sub> представляет собой водород, R<sub>1B</sub> представляет собой ацил, где ацил представляет собой группу -(C=O)-R, где R представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил; R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или арилметил, необязательно замещенный одним или двумя C<sub>1-6</sub>алкокси, и R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, который необязательно замещен заместителем, выбранным из гидроксила, бутирилокси и метоксикарбонила, причем арил означает фенил или пиридил; при условии, что соединение не является одним из соединений, исключенным в описании и/или формуле изобретения, фармацевтическим композициям и их применению в терапии.

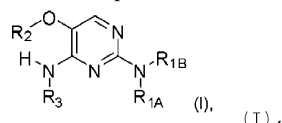
**B1****034650****034650****B1**

Изобретение относится к ациламинопиримидиновым производным, способам их получения, фармацевтическим композициям и их применению в терапии.

Настоящее изобретение относится к применению ациламинопиримидиновых производных в лечении вирусных инфекций, иммунных нарушений и рака, или в качестве вакцинного адъюванта, при которых необходима индукция интерферона. При лечении определенных вирусных инфекций могут применяться регулярные инъекции интерферона (IFN-типа I), как в случае с вирусом гепатита С (HCV). Дополнительную информацию см. в документе Fried et. al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, N Engl J Med 2002; 347: 975-82. Низкомолекулярные индукторы IFN, доступные для перорального применения, представляют потенциальные преимущества в виде сниженной иммуногенности и удобства введения. Таким образом, новые индукторы IFN представляют собой потенциально эффективный новый класс лекарственных средств для лечения вирусных инфекций. Пример низкомолекулярного индуктора IFN, обладающего антивирусным эффектом, см. в литературном источнике De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. Science 1978, 200, 563-565.

Однако существует острая потребность в новых индукторах интерферона, обладающих улучшенным профилем безопасности по сравнению с соединениями, известными в настоящее время.

В соответствии с настоящим изобретением представлено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

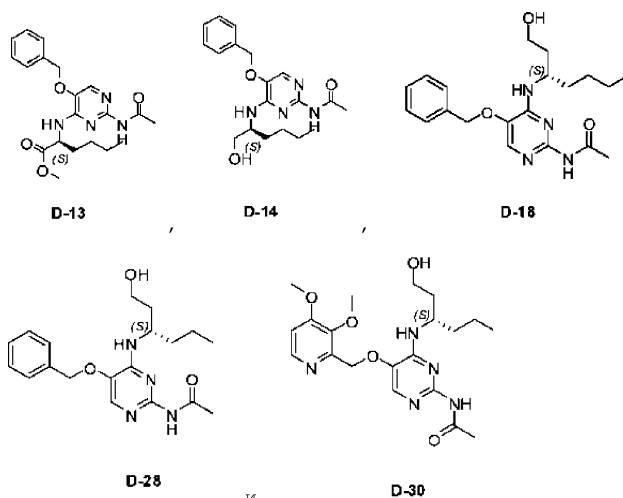
R<sub>1A</sub> выбран из водорода,

R<sub>1B</sub> выбран из незамещенного ацила,

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероарилалкил, необязательно замещенный двумя C<sub>1-6</sub>-алкокси, и

R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным гидроксила, бутирилокси и метоксикарбонила,

при условии, что соединение не является одним из следующих соединений D-13, D-14, D-18, D-28 или D-30



В первом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), где R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, предпочтительно -CH<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, замещенный метоксикарбонилем.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), где R<sub>1B</sub> представляет собой изобутирил и где R<sub>2</sub> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> представляет собой гептан-3-ил-изобутират.

Соединения формулы (I) в любой стереохимической форме и их фармацевтически приемлемая соль обладают активностью в качестве фармацевтических препаратов, в частности, индукторов интерферона.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

Кроме того, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять в качестве лекарственного препарата.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или указанную фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять соответствующим образом в лечении нарушения, в которое вовлечена индукция интерферона.

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

Термин "ацил" относится к группе, определяемой как  $-(C=O)R$ , где R представляет собой алкил.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе (цепи из атомов углерода и водорода), присоединенной при помощи одинарной связи к кислороду (например, метоксигруппа или этоксигруппа).

Термин "арил" означает фенил или пиридил.

Термин "арилалкил" означает ароматическую кольцевую структуру, определяемую в отношении термина "арил", необязательно замещенную алкильной группой.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают их соли присоединения кислот 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 по настоящему изобретению можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок посредством таких способов, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, распылительная сушка или сушка выпариванием. Их можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами. В основном, они будут вводиться в виде состава в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Термин "наполнитель" применяется в данном документе для описания любого ингредиента, отличного от соединения(ий) по настоящему изобретению. Выбор наполнителя в большей степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние наполнителя на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, 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, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции желательны находятся в виде единичной лекарственной формы, подходящей, например, для перорального, ректального или чрескожного введения. Например, при получении композиций в виде пероральной лекарственной формы можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные формы единиц дозирования, в случае которых, разумеется, применяют твердые фармацевтические носители. Также включены препараты в твердой форме, которые незадолго до применения могут быть превращены в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает средство, способствующее проникновению, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, в форме трансдермального пластыря, в форме точечного нанесения, в форме мази. Соединения по настоящему изобретению также могут вводиться посредством ингаляции или инсуффляции при помощи способов и составов, используемых в данном уровне техники для введения таким путем. Таким образом, в основном соединения по настоящему изобретению можно вводить в легкие в форме раствора, суспензии или сухого порошка.

Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в данном документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве однократных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии

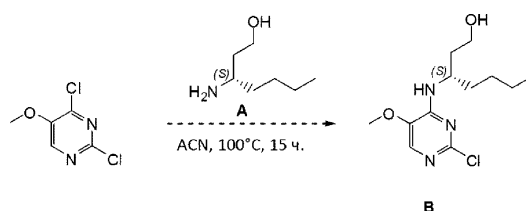
и т.п., а также их отдельные множества.

Специалисты в области лечения инфекционных заболеваний смогут определить эффективное количество, исходя из результатов тестов, представленных далее в данном документе. В целом, предполагается, что эффективное суточное количество будет составлять от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение необходимой дозы в виде двух, трех, четырех или более частей дозы при соответствующих интервалах в течение дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг и, в частности, от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

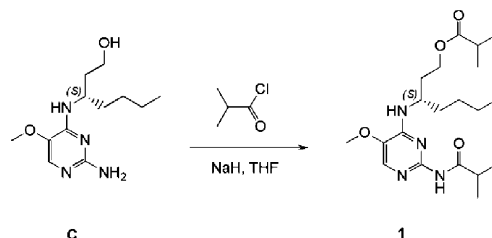
Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния конкретного пациента, а также другой лекарственной терапии, которую может получать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что эффективное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению. Таким образом, вышеупомянутые диапазоны эффективного количества являются только рекомендациями и не предназначены для ограничения в той или иной мере объема или применения настоящего изобретения.

### Экспериментальная часть

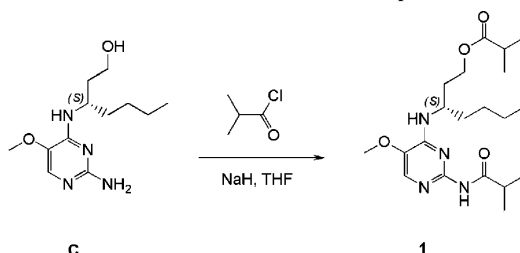
#### Получение соединения 1



В 50 мл сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, помещали 2,4-дихлор-5-метоксипиримидин (2,0 г, 11,7 ммоль) и ацетонитрил (20 мл), диизопропилэтиламин (3,02 г, 23,4 ммоль) и (S)-3-аминогептанол (4,59 г, 35,1 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 15 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/10% метанола в дихлорметане. Самые лучшие фракции объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, В.



В толстостенный стеклянный сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли В (1 г, 3,66 ммоль),  $\text{NH}_3$  (10 мл, водн.), бикарбонат аммония (3,34 г, 42,3 ммоль) и оксид меди(I) (121 мг, 0,85 ммоль). Сосуд герметизировали и помещали в масляную баню и нагревали до  $150^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3x25 мл), органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния. Твердые вещества удаляли с помощью фильтрации и растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении. Неочищенный С очищали при помощи HPLC.



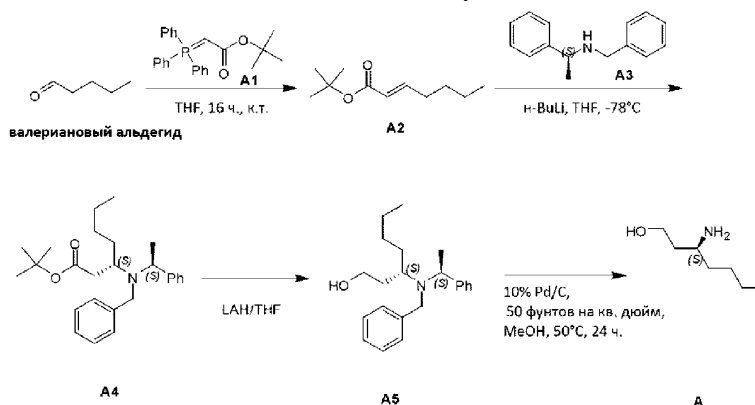
С (463 мг, 1,82 ммоль) растворяли в THF (13 мл) и охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Одной порцией добавляли NaH (145 мг, 3,64 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. По каплям добавляли изобутирилхлорид (389 мкл, 3,64 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 10 мин. Охлаждающую ванну удаляли и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь гасили водой и концентрировали in

vacuo. Остаток очищали при помощи HPLC (RP Vydac Denali C18 10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза 0,25% раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде, ацетонитрил), необходимые фракции собирали и растворители удаляли при пониженном давлении с получением чистого продукта.

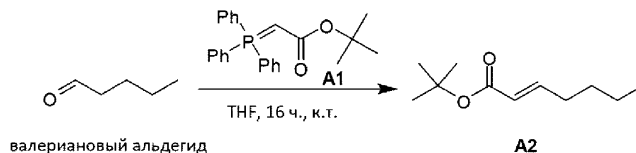
LC-MS масса/заряд = 395 (M+H), время удерживания 1,1 мин, LC способ А.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0,83 (т,  $J=6,90$  Гц, 3H), 0,98-1,07 (м, 12H), 1,16-1,35 (м, 4H), 1,44-1,62 (м, 2H), 1,84 (кв.,  $J=6,78$  Гц, 2H), 2,45 (spt,  $J=7,00$  Гц, 1H), 2,96 (ушир.с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,92-4,07 (м, 2H), 4,18-4,31 (м, 1H), 6,69 (д,  $J=9,03$  Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 9,49 (с, 1H).

Схема синтеза для получения А



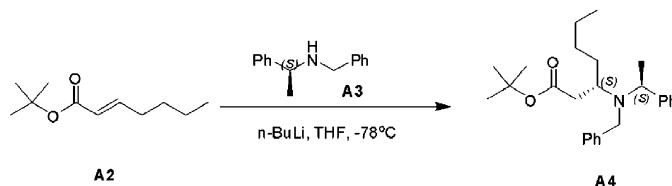
Получение A2



К раствору валерианового альдегида (43 г, 500 ммоль) в THF (1 л) добавляли A1 (200 г, 532 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворители выпаривали и остаток разбавляли петролейным эфиром и отфильтровывали. Растворители фильтрата удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с применением градиента петролейный эфир/3% этилацетат в петролейном эфире с получением A2 (90 г) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 6,81-6,77 (м, 1H), 5,68-5,64 (тд,  $J=1,2$  Гц, 15,6 Гц, 1H), 2,11-2,09 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,38-1,26 (м, 4H), 0,85-0,81 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

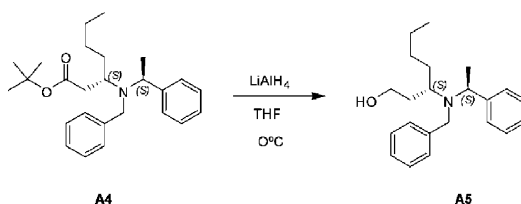
Получение соединения A4



н-Бутиллитий (290 мл, 725 ммоль) добавляли к перемешанному раствору A3 (165 г, 781 ммоль) в THF (800 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли A2 (90 г, 488,4 ммоль) в THF (400 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Смесь погасили нас. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и нагревали до комнатной температуры. Продукт разделили между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием 5% этилацетатом в петролейном эфире с получением бесцветного масла, A4 (132 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м.д. 7,36-7,16 (м, 10H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,43-3,39 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 3,33-3,15 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,32 (с, 9H), 1,26-1,17 (м, 7H), 0,83-0,79 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

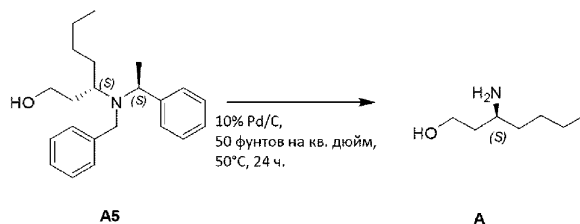
Получение A5



A4 (130 г, 328 ммоль) растворяли в THF (1,5 л) и добавляли небольшими порциями ЛАН (20 г, 526 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 2 часов и затем оставляли нагреться до комнатной температуры. Смесь погасили нас. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl. Продукт разделили между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, твердые вещества удаляли с помощью фильтрации и концентрировали с получением неочищенного A5 (100 г), применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) : δ м.д. 7,33-7,14 (м, 10H), 3,91-3,86 (м, 1H), 3,80-3,77 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,63-3,60 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,43-3,42 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 2H), 1,65-1,28 (м, 10H), 0,89-0,81 (м, 3H).

Получение А



Раствор A5 (38 г, 116,75 ммоль) и 10% Pd/C в метаноле (200 мл) гидрогенизировали при давлении водорода 50 фунтов на кв. дюйм при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель выпаривали с получением А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ м.д. 8,04 (с, 3H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,16-3,15 (м, 1H), 1,71-1,67 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 2H), 1,33-1,26 (м, 4H), 0,90-0,87 (т, J=6,8 Гц, 3H).

#### Аналитический способ

Характеристики соединений 1-8 в таблице были получены при помощи LC-MS в соответствии со следующим способом LC-MS.

Обращенно-фазовую UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) проводили на колонке C18 с мостиковым гибридом этилсилоксан/диоксид кремния (ВЕН) (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity) при скорости потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (10 mM ацетат аммония в H<sub>2</sub>O/ацетонитрил 95/5; подвижная фаза В: ацетонитрил) применяли для выполнения условия градиента от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В за 1,3 мин при удерживании в течение 0,7 мин. Применяли объем введенной пробы 0,75 мкл. Напряжение конуса составляло 30 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

|   | СТРУКТУРА | Масса,<br>точное<br>значение | Получен<br>ное<br>значение<br>массы<br>[M+H] | LC-MS,<br>время<br>удержива<br>ния (мин) |
|---|-----------|------------------------------|--|--|
| 1 |           | 394,5                        | 395  | 1,1                                      |
| 2 |           | 324,2                        | 325  | 0,83                                     |
| 3 |           | 358,2                        | 359  | 0,88                                     |
| 4 |           | 372,2                        | 373  | 0,94                                     |
| 5 |           | 314,2                        | 315  | 1,2                                      |
| 6 |           | 373,2                        | 374  | 0,7                                      |
| 7 |           | 419,2                        | 420  | 0,73                                     |
| 8 |           | 358,2                        | 359  | 0,89                                     |

### Получение IFN- $\alpha$ и повышение экспрессии мРНК CXCL10 in vivo

Потенциальную возможность соединений индуцировать получение IFN- $\alpha$  и повышение экспрессии мРНК CXCL10 in vivo оценивали после перорального введения в мышей C57BL/6. Количество IFN- $\alpha$  в системном кровотоке отслеживали в динамике по времени с использованием ELISA всех мышинных IFN- $\alpha$  (PBL InterferonSource, номер 42120). Этот ELISA распознает все подтипы мышинных IFN- $\alpha$ . CXCL10 представляет собой стимулируемый интерфероном ген (ISG), экспрессия которого существенно индуцируется при связывании IFN-I с рецептором IFNAR (рецептор интерферона альфа). Уровни экспрессии мРНК CXCL10 отслеживали при помощи RT-qPCR.

Для каждого исследуемого соединения и дозы проводили тесты на 3 самках мышей C57BL/6J, возрастом 6-10 недель, с массой тела 20-22 г. Животным давали соединение 1 как однократную пероральную дозу из расчета 15,5 мг/кг в виде раствора с концентрацией 1,55 мг/мл в 20% водной гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстриновой среде с использованием питательной трубки. Через 0,5, 1, 2, 4 и 7 ч после введения дозы кровь из системного кровотока отбирали из хвостовой вены в пробирки, содержащие K-EDTA. Плазму отделяли от клеток крови при помощи центрифугирования при 1500 д, 10 мин, 4°C и хранили при -80°C перед анализом ELISA. Чтобы оценить эффективность соединения для каждой точки времени рассчитывали медиану и стандартное отклонение для 3 животных.

Кровь также отбирали из хвостовой вены в микропробирки, содержащие 500 мкл раствора PAXgene (пробирки PAXgene blood RNA tube от PreAnalytix). После инкубации на протяжении ночи при комнатной температуре, пробирки хранили при -20°C перед полной экстракцией РНК при помощи набора PAXgene 96 Blood RNA kit (PreAnalytix). Очищенную РНК подвергали обратной транскрипции с использованием случайных 6-мерных праймеров (набор High-Capacity cDNA Archive kit, Applied Biosystems). Уровни мРНК CXCL10 определяли при помощи технологии Taqman qPCR (Taqman universal PCR master mix, нет UNG AmpErase и Taqman Gene Expression assay Mm00445235\_m1 от Applied Biosystems) на системе для проведения быстрой ПЦР в реальном времени 7900HT (Applied Biosystems). Уровни мРНК HPRT1 (гипоксантинфосфорибозилтрансфераза 1) использовали как эндогенный контроль (Mm01545399\_m1). Для оценки регуляции экспрессии CXCL10 при помощи соединения в сравнении с контролем средой применяли способ  $\Delta\Delta C_t$  (для относительной количественной оценки). Чтобы оценить эффективность соединений для каждой точки времени рассчитывали медиану и стандартное отклонение для 3 животных.

### Фигуры

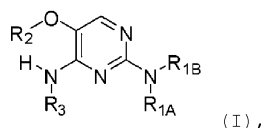
Фиг. 1. Уровни интерферона, измеренные в печени (А) и в плазме (В) мышей после однократного перорального введения соединения 1 из расчета 15,5 мг/кг.

Фиг. 2. Экспрессия CXCL10, измеренная в печени (С)\* и в крови (D) мышей после однократного перорального введения соединения 1 из расчета 15,5 мг/кг. \*один образец, полученный в момент времени 4 ч., был удален из-за высокого значения HPRT1

Индукцию эндогенного интерферона и повышение экспрессии CXCL10 наблюдали в печени и крови/плазме мышей после перорального введения однократной дозы соединения 1.

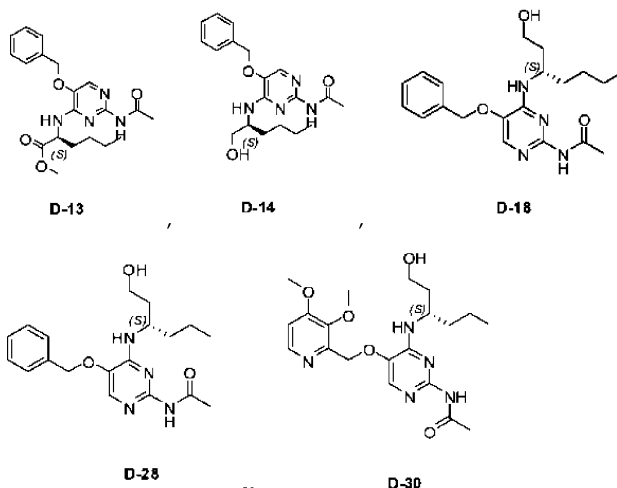
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 R<sub>1A</sub> представляет собой водород,  
 R<sub>1B</sub> представляет собой группу -(C=O)-R, где R представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкил;  
 R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил или арилметил, необязательно замещенный одним или двумя C<sub>1-6</sub>-алкокси, и  
 R<sub>3</sub> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, который необязательно замещен заместителем, выбранным из гидроксила, бутирокси и метоксикарбонила, причем  
 арил означает фенил или пиридил;  
 при условии, что соединение не является одним из следующих соединений D-13, D-14, D-18, D-28 или D-30





2. Соединение по п.1, где  $R_2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, предпочтительно  $-CH_3$ , и  $R_3$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, замещенный метоксикарбонилком.

3. Соединение по п.1, где  $R_{1B}$  представляют собой изобутирил,  $R_2$  представляет собой  $-CH_3$  и  $R_3$  представляет собой гептан-3-ил-изобутирилокси.

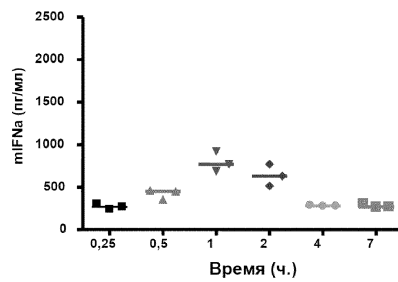
4. Фармацевтический препарат, обладающий активностью индуктора интерферона, содержащий эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью индуцировать продукцию интерферона, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) по пп.1-3 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями, разбавителями или носителями.

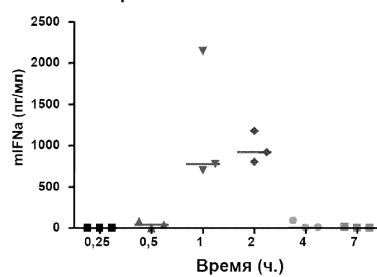
6. Лекарственное средство для лечения нарушения, в которое вовлечена индукция интерферона, содержащее эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по пп.1-3.

7. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по пп.1-3 в лечении нарушения, в которое вовлечена индукция интерферона.

8. Лекарственное средство для лечения нарушения, в которое вовлечена индукция интерферона, содержащее эффективное количество фармацевтической композиции по п.5.

Уровни IFN $\alpha$  в печени мышей

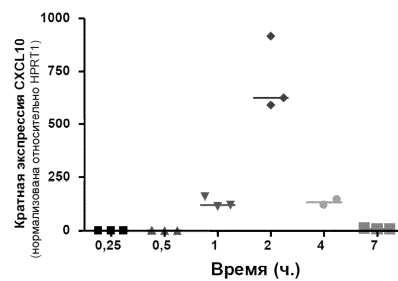
А

Уровни IFN $\alpha$  в плазме мышей

В

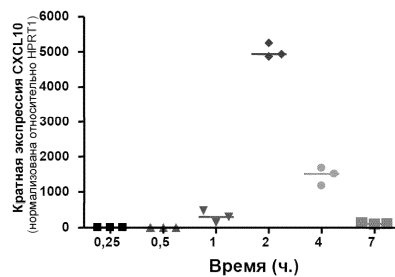
Фиг. 1

## Экспрессия CXCL10 в печени



С

## Экспрессия CXCL10 в крови



D

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2