



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 716** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 473/34 A, A 61K 31/52 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99020643, 01.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 16.12.2002
(30) Приоритет: 08.07.1996 US 60/021,366
(46) Дата публикации: 15.12.2002
(86) Заявка РСТ:
РСТ/US97/11320, 19970701

(72) Изобретатель:
Майерс Майкл Р., US,
Магир Мартин П., US,
Спада Альфред П., US,
Эвинг Уильям Р., US,
Полс Генри В., US,
Чой-Следески Йонг-Ми, US

(73) Патентовладелец:
АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПРОДАКТС
ИНК., US

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЕ, КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ, АНТИ-ИШЕМИЧЕСКОЕ И АНТИЛИПОЛИТИЧЕСКОЕ СВОЙСТВА, фармацевтическая композиция и способы лечения

(57) Реферат:

Данное изобретение касается производных аденозина и аналогов, имеющих биологическую активность и являющихся полезными как гипотензивные, кардиопротекторные, антиишемические и антилипидитические средства, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и их использования в лечении гипертонии, ишемической болезни сердца, для ослабления ишемических поражений и снижения ширины зоны инфаркта миокарда как следствие

ишемии, и лечение гиперлипидемии и гиперхолестеринемии и способов и промежуточных соединений, использующихся при получении названных соединений.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 5 1 7 1 6 C 2

У А 5 1 7 1 6 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 716** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07D 473/34 A, A 61K 31/52**
B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99020643, 01.07.1997
 (24) Effective date for property rights: 16.12.2002
 (30) Priority: 08.07.1996 US 60/021,366
 (46) Publication date: 15.12.2002
 (86) PCT application:
 PCT/US97/11320, 19970701

(72) Inventor:
 Mayers Michael P., US,
 Mager Martin P., US,
 Spada Alfred P., US,
 Ewing William P., US,
 Pauls Henry B., US,
 Chou-Sledesky Yong-Mi, US
 (73) Proprietor:
 AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS
 INC., US

(54) combinations possessing hypotensive, cardioprotective, anti-ischemic, and antilipolytic agents, a pharmaceutical composition and METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

This invention relates to adenosine derivatives and analogues which possess biological activity and are useful as anti-hypertensive, cardioprotective, anti-ischemic, and antilipolytic agents, to pharmaceutical compositions including such compounds, and to their use in treating hypertension, myocardial ischemia, ameliorating ischemic injury and myocardial infarct size

consequent to myocardil ischemia, and treating hyperlipidemia and hypercholesterotemia, and to methods and intermediated used in the preparation of such compounds.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 12, 15.12.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 1 7 1 6 C 2

U A 5 1 7 1 6 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 716** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 473/34 A, A 61K 31/52 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99020643, 01.07.1997

(24) Дата набуття чинності: 16.12.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 08.07.1996 US 60/021,366

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/US97/11320, 19970701

(72) Винахідник(и):

Майєрс Майкл Р. , US,
Магір Мартін П. , US,
Спада Альфред П. , US,
Евінг Уільям Р. , US,
Полс Генрі В. , US,
Чой-Следескі Йонг-Мі , US

(73) Власник(и):

АВЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ПРОДАКТС ІНК.,
US

(54) СПОЛУКИ, ЩО МАЮТЬ ГІПОТЕНЗИВНУ, КАРДІОПРОТЕКТОРНУ, АНТИ-ІШЕМІЧНУ ТА АНТИЛІПОЛІТИЧНУ ВЛАСТИВОСТІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних аденозину і аналогів, що мають біологічну активність і є корисними як гіпотензивні, кардіопротекторну, антиішемічні та антиліполітичні засоби, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, та їх використання у лікуванні

гіпертонії, ішемічної хвороби серця, для послаблення ішемічних уражень і зниження ширини зони інфаркту міокарда як наслідку ішемії, та лікуванні гіперліпідемії і гіперхолестеринемії та способів і проміжних сполук, що використовуються при одержанні названих сполук.

U A 5 1 7 1 6 C 2

U A 5 1 7 1 6 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується сполук, похідних аденозину і його аналогів, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, їх використання при лікуванні гіпертонії та ішемічної хвороби серця, а також як кардіопротективних засобів, які зменшують інтенсивність ішемічного ураження або ширину інфаркту міокарда, що є наслідком ішемії, та їх використання як антиліполітичних засобів, які зменшують рівень ліпідів у плазмі, рівень сироваткових тригліцеридів та рівень холестерину у плазмі, а також способів і проміжних сполук, що використовуються для одержання цих сполук.

Гіпертонія, стан підвищеного кров'яного тиску, впливає на значну кількість людей. Наслідки сталої гіпертонії включають ураження судин зорової, ниркової, серцевої та церебральної систем, а ризик цих ускладнень зростає у міру того, як підвищується кров'яний тиск. Основними факторами, що регулюють кров'яний тиск, є хвилиний серцевий викид і опір периферійних судин, де загальний механізм останнього переважає, і на який справляють вплив різноманітні умови. Симпатична нервова система регулює опір периферійних судин, безпосередньо впливаючи на α - та В-адренергічні рецептори, а також побічне шляхом виділення реніну. Лікарську терапію спрямовано на специфічні компоненти цих систем регулювання кров'яного тиску з різноманітними механізмами дії, що визначають кілька класів ліків, які включають бета-адренергічні рецепторні антагоністи (бета-блокатори), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE) і антагоністи кальцієвих каналів.

Діуретики тіазидного типу використовуються при гіпертонії для зменшення опору периферійних судин з урахуванням їх впливу на виведення натрію та води. Цей клас ліків включає гідрохлортіазид, хлортіазид, метиклотіазид і циклотіазид, а також споріднені засоби - індапамід, метолазон та хлорталідон. Незважаючи на те, що колись вважали, що механізм дії бета-блокаторів - це блокада бета₁-адренергічних рецепторів у серці з метою зменшення частоти серцевих скорочень і хвилиного серцевого викиду, більш нові бета-блокатори із властивою ним симпатоміметичною активністю (ISA), які включають піндолол, ацетобутолол, пенбутолол і картеолол, також є ефективними, як і такі бета-блокатори, що не мають ISA, які спричинюють менше зниження частоти серцевих скорочень і хвилиного серцевого викиду. Інші теоретично прийняті механізми дії, притаманні цьому типу ліків, включають інгібування виділення реніну, головний ефект, та вплив на передсинаптичні бета-адренергічні рецептори, що ведуть до інгібування виділення норепінафрину.

Кардіоселективний бета-блокатор метопролол (Lopressor-Geigy), ацетобутолол (Sectral-Wyeth) і атенолол (Tenormin-ICI) в малих дозах справляють більший вплив на бета-адренергічні рецептори, ніж на бета₂-адренергічні рецептори, локалізовані в бронхах та кровоносних судинах. Неселективні бета-блокатори діють на обидва підтипи бета-адренергічних рецепторів і включають пропранолол (Inderal-Ayerst), тимолол (Blokadren-Merck), надолол (Corgard-Squibb), піндалол (Visken-Sandoz), пенбутолол (Levatol-Hoechst-Roussel) та картеолол (Cartrol-Abbott). Побічні ефекти бета-блокаторів включають асимптоматичну брадикардію, загострення застійної серцевої недостатності, шлунково-кишкові розлади, утруднення дихання, приховані симптоми гіпокемії та зменшення об'єму крові, що циркулює. Вони можуть спричинити підвищення рівня сироваткових тригліцеридів і можуть знижувати ліпопротеїновий холестерин високої щільності.

ACE інгібітори відвертають утворення ангіотензину II та інгібують розпад брадикініну. Ангіотензин II є ефективним вазоконстриктором, а також стимулює секрецію альдостерону. Спричинюючи блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ці агенти зменшують периферійний судинний опір, а також утримання натрію і води. Крім того, ACE інгібітори підвищують рівні брадикініну і простагландинів, ендогенних вазодилататорів. Провідними ACE інгібіторами є Каптоприл (Capoten-Squibb) і Еналаприл (Vasotec-Merck). Побічними ефектами ACE інгібіторів є висип, розлад смаку, протеїнурія та нейтропенія.

Антагоністи кальцієвих каналів зменшують надходження кальцію у клітини гладкого м'язу судини і спричинюють загальне розширення кровоносних судин, що й забезпечує в результаті їх гіпотензивний ефект. До інших ефектів антагоністів кальцієвих каналів належить їх здатність перешкоджати дії ангіотензину II та блокаді альфа₂-адренергічних рецепторів, що може доповнювати їх гіпотензивні властивості. Антагоністи кальцієвих каналів не мають шкідливих метаболічних і фармакологічних ефектів тіазидів та бета-блокаторів і можуть, таким чином, бути корисними для хворих на діабет, периферійні судинні захворювання або захворювання хронічного закупорений легень. Два антагоністи кальцієвих каналів, Верапаміл та дилтіазем, справляють серйозні небажані ефекти щодо судин серця на антивентрикулярну провідність серця у хворих із схильністю до порушень провідності, і їх може турбувати брадикардія, закупорення серця і застійна серцева недостатність. Інші негативні побічні ефекти антагоністів кальцієвих каналів включають периферійні набряки, запаморочення, нетямущість, головний біль, нудоту, припливи жару, особливо ніфедипін і нікардипін. Численні інші засоби придатні для лікування гіпертонії. До цих засобів належать празозин та теразодин, антагоністи альфа₁-адренергічних рецепторів, гіпотензивна дія яких є результатом артеріальної вазодилатації; клонідин, альфа₂-адренергічний агоніст, який справляє як загальний, так і периферійний вплив на інгібувальні альфа₂-адренергічні рецептори, зменшуючи симпатичну реакцію. До інших агентів, що діють на ЦНС, належать метилдопа, кванабенз і кванфасин; резерпин, що діє, виснажуючи запаси катехоламінів; кванадзел, периферійний адренергічний антагоніст, аналогічний до кванатидину з більш короткою тривалістю дії; і дилататори, що безпосередньо діють, такі як гідралазин та міноксидил. Ці засоби, незважаючи на ефективність, викликають помітні симпатоматичні побічні ефекти, включаючи симпатичне стимулювання рефлексів і утримування рідини, ортостатичну гіпертонію та імпотенцію.

Численні гіпотензивні засоби активують компенсаторні пресорні механізми, наприклад, збільшене виділення

реніну, підвищену секрецію альдостерону і підвищений симпатичний вазоконстрикторний тонус, які призначені для повернення артеріального тиску до рівня, що був до лікування, і це може призвести до утримування солі і води, набряків і, врешті-решт, до стійкості до гіпотензивних властивостей засобу. До того ж внаслідок цілого ряду пізнаних на практиці побічних ефектів наявного зараз асортименту гіпотензивних ліків і проблем, з якими стикаються на практиці певні категорії хворих, які включають літніх, темношкірих; пацієнтів з хронічним захворюванням закупорені легень, діабетом чи периферійними васкулярними захворюваннями, існує потреба у додаткових видах ліків для лікування гіпертонії.

Ішемія

Ішемія серця - є результатом дисбалансу постачання серця киснем і потреби у ньому і включає напружену і вазоспастичну дисфункцію міокарда. Ішемію напруги, в основному, пов'язують з присутнім загрозливим стенозуючим атеросклерозом, що захоплює великі коронарні артерії, що веде до зменшення міжендокардіального кровотоку. Вазоспастична ішемія пов'язана із спазмом локальної різновидності, початок якого не пов'язують з напругою чи стресом. Цей спазм краще визначати як різке підвищення тонуна судин.

Механізми вазоспастичної ішемії включають: (i) Підвищений тонус судин в точці стенозу внаслідок збільшеної секреції катехоламінів; (ii) Швидке закупорення всередині просвіту судини; (iii) Вивільнення вазоактивних речовин, Ідо утворюються тромбоцитами в місцях ураження ендотелію.

Коронарний кровообіг є унікальним з тієї точки зору, що він постачає орган, який створює нерфузійний тиск у всій системі кровообігу. Таким чином, втручання, що змінюють стан периферійного кровопостачання і скорочуваність, буде справляти глибокий вплив на коронарний кровообіг. Регуляторним компонентом коронарної судинної системи є невеликі коронарні артеріоли, що можуть значно змінювати свій внутрішній діаметр. Зміна внутрішнього радіусу є результатом або внутрішнього скорочення м'язу судини (ауторегуляція), або екстраваскулярного стискання внаслідок скорочення шлуночка. Загальний ефект терапії ішемічної хвороби передбачає складну взаємодію протипоставлених факторів, яка вирішує проблему постачання киснем і потреби в ньому.

Кардіопротектування і профілактика ішемічної хвороби

Розробка нових лікарських засобів, здатних обмежувати розповсюдження уражень серця, тобто розширення зони інфаркту міокарда після різкої міокардіальної ішемії, є головним завданням сучасної кардіології. Виникнення тромболітичної терапії (що розчиняє тромби) протягом останнього десятиріччя показує, що раннє втручання під час серцевого нападу може вести до значного зниження небезпеки для тканини міокарда. Відтоді широкими клінічними випробуваннями документально підтверджено, що тромболітична терапія зменшує ризик розвитку порушень серцевого ритму, а також зберігає спроможність серця функціонувати як насос. Показано, що таке збереження нормальної функції серця зменшує віддалену смертність внаслідок інфаркту.

Також являє собою інтерес і розвиток терапії, здатної забезпечувати додатковий захист серця, яку можна проводити разом з тромболітичною терапією, або без неї, оскільки ретроспективні епідеміологічні дослідження показали, що смертність протягом перших кількох років після інфаркту, як видно, пов'язана з первісною шириною зони інфаркту.

У передклінічних дослідженнях інфаркту, що проводились на різноманітних тваринах-моделях, було показано, що численні типи фармакологічних засобів, такі як блокатори кальцієвих каналів, аналоги простагліну та засоби, здатні інгібувати певні шляхи метаболізму, спроможні зменшувати ішемічні ураження у деяких піддослідних тварин.

Нещодавні дослідження показали, що оголення міокарда в короткі періоди ішемії (переривання кровотоку у серці) з подальшою реперфузією (відновлення кровотоку) може захистити серце від істотного ішемічного ураження, що в протилежному випадку призвело би від подальшого витримування до більш тривалого періоду ішемії. Це явище називається збереженням стану серця, і вважають, що воно частково має відношення до вивільнення аденозину під час періоду збереження стану серця.

Іншими дослідженнями показано, що аденозин і аналоги аденозину зменшують міру ураження тканини, що спостерігається слідом за перериванням кровотоку у серці при різних видах ішемічних уражень на деяких зразках (див., наприклад, Toombs, C. et al., "Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia.", *Circulation* 86, 986 - 994 (1992); Thornton, J. et al., "Intravenous pretreatment with A₁-selective adenosine analogues protects the heart against infarction.", *Circulation* 86, 659 - 665 (1992); and Downey, J., "Ischemic preconditioning - nature's own cardioprotective intervention.", *Trends Cardiovasc. Med.* 2 (5), 170 - 176 (1992)).

Сполуки цього винаходу імітують збереження стану серця, зменшуючи, таким чином, ішемічні ураження або спричиняючи зменшення зони інфаркту міокарда внаслідок ішемії, і є, таким чином, корисними як кардіопротективні засоби.

Антиліполіз

Відомо, що гіперліпідемія та гіперхолестеринемія - це два основні фактори ризику атеросклерозу і серцево-судинних захворювань, головних причин смерті та непрацездатності в країнах Заходу. Хоча етіологія атеросклерозу пов'язана з численними факторами, розвиток атеросклерозу і станів, пов'язаних з захворюванням коронарних артерій, периферійним васкулярним захворюванням та захворюванням судин головного мозку, що є наслідком порушення кровообігу, пов'язують з відхиленнями рівнів холестерину і ліпідів у сироватці. Етіологія гіперхолестеринемії і гіперліпідемії має, в основному, генетичну природу, хоча такі фактори, як дієтичне споживання насичених жирів і холестерину, також можуть справляти свій вплив.

Антиліполітична активність аденозину і аналогів аденозину підвищується внаслідок активації A₁ рецепторів (Lohse, M.J., et al., *Recent Advances in Receptor Chemistry*, Melchiorre, C. and Gianella, Eds, Elsevier

Science Publishers B. V., Amsterdam, 1988, 107 - 121). Стимуляція рецепторів цього типу зменшує концентрацію внутрішньоклітинного циклічного АМФ в адипоцитах. Циклічний АМФ - необхідний кофактор для ензиму ліпопротеїнліпази, яка гідролітичне розщепляє тригліцериди в адипоцитах на вільні жирні кислоти і гліцерин (Egan, J.J., et al., Proc. NatJ. Acad. 1992 (89), 8357 - 8541), Відповідно, зменшення концентрації внутрішньоклітинного циклічного АМФ в адипоцитах зменшує активність ліпопротеїнліпази і, як наслідок, гідроліз тригліцеридів.

Підвищений кров'яний тиск та ліпіди у плазмі, що включають тригліцериди - два добре відомих фактори ризику, пов'язані з смертністю внаслідок серцево-судинних захворювань.

Для хворих на діабет, у яких імовірність смертності від серцево-судинних захворювань істотно вища, ризик, пов'язаний з цими факторами, ще більше зростає (Bierman, E.L., Arteriosclerosis and Trombois 1992 (12), 647 - 656). Крім того, існують дані, що наводять на думку про те, що надлишковий ліполіз є характерним для інсулін-незалежного діабету і, можливо, веде до несприйнятливості інсуліну та гіперглікемії (Swislocki, A, L., Horm. Netab. Res. 1993 (25), 90 - 95). Сполуки цього винаходу, як гіпотензивні та антиліполітичні засоби, є корисними при лікуванні та зниженні ролі як судинних, так і метаболічних факторів ризику і являють собою особливу цінність при використанні.

Цей винахід стосується класу аналогів аденозину та їх використання при лікуванні гіпертонії, ішемії серця, як кардіопротективних засобів, що зменшують ішемічні ураження чи інфаркт міокарда як результат ішемії, і як антиліполітичних засобів, що зменшують рівень ліпідів у плазмі, рівні сироваткових тригліцеридів і рівні холестерину у плазмі, а також і проміжних сполук, способів одержання таких сполук, які використовуються.

Аденозин має численні фізіологічні та фармакологічні функції і властивості, включаючи помітну перебудову функції серцево-судинної системи та нирок. У тварин і людини внутрішньовенне введення аденозинового нуклеотида викликає гіпотензію.

У фізіологічних і фармакологічних діях аденозину задіяні специфічні рецептори, локалізовані на поверхні клітини. Виявлено чотири типи рецепторів аденозину, що їх позначено як A_1 , A_{2A} , A_{2B} та A_3 . A_1 рецептор інгібує утворення цАМФ шляхом пригнічення активності аденілатциклази, тоді як стимуляція A_2 рецептора збільшує активність аденілатциклази і цАМФ. Кожний рецептор, як видно, бере участь в специфічних діях аденозину в різних тканинах: наприклад, васкулярна дія аденозину виявляється, як видно, завдяки стимуляції A_2 рецептора, що підтримується позитивною кореляцією між утворенням цАМФ і вазорелаксацією виділеного гладкого судинного м'язу, обробленого аденозином; хоча стимуляція A_1 рецепторів серця зменшує утворення цАМФ у серці, що сприяє негативним дромотропним, іотропним та хронотропним кардіальним ефектам. Отже, на відміну від більшості дилататорів, введення аденозину не спричинює рефлекса тахікардії.

Аденозин також справляє істотний вплив на функцію нирок. Інтрааренальна інфузія аденозину викликає короточасне зниження кровопостачання нирок і підвищення опору судин в нирках. При тривалій інфузії аденозину ниркове кровопостачання повертається до контрольного рівня, і опір судин в нирках падає. Первісні ренальні вазоконстрикторні реакції на аденозин не є наслідком впливу нуклеотиду на вазоконстриктори, але включають взаємодію між аденозином і системою ренін-ангіотензин.

Аденозин вважають загально визнаним первинним фізіологічним медіатором реактивної гіперемії і ауторегуляції ложа коронарної судини у відповідь на ішемію міокарда. Відомо, Ідо коронарний ендотелій має A_2 рецептори аденозину, пов'язані з аденілатциклазою, які активуються паралельно із збільшенням коронарного струму, і що рецептори кардіоміоцитів здебільшого аденозинового A_1 типу і пов'язані з брадикардією. Відповідно, аденозин пропонує унікальний механізм терапії ішемії.

Кардіоваскулярні реакції на аденозин є короточасними завдяки швидкому поглинанню і внаслідок метаболізму ендogenous нуклеотиду. Навпаки, аналоги аденозину є більш стійкими до метаболічного розпаду, і повідомляється про те, Ідо добилися тривалих змін артеріального тиску і частоти скорочень серця.

Було синтезовано кілька сильних метаболічно стійких аналогів аденозину, які демонструють різні міри селективності до двох типів рецепторів. Агоністи аденозину, в основному, показали більшу селективність до A_1 рецепторів, ніж до A_2 рецепторів. Циклопентиладенозин (ЦПА) та R-фенілізопропіладенозин (R-PIA) -стандартні агоністи аденозину, які виявляють значну селективність до A_1 рецепторів (A_2/A_1 відношення = 780 і 106, відповідно). Навпаки, N-5'-тил-карбоксамідо-аденозин (NECA) є сильним агоністом A_2 рецептора (K_i - 12нМ), але має головну спорідненість до A_1 рецептора (K_i - 6,3нМ; $A_2 = 0,19$), навіть незважаючи на те, що сполука є в 10 разів слабкішою, ніж NECA у її афінності до A_2 рецептору. Недавніми дослідженнями було відкрито ще новіші сполуки, які виявилися дуже сильними і селективними A_2 агоністами (K_i - 3 - 8нМ для A_1 ; $A_2/A_1 = 0,027 - 0,042$) (C.E. Myller and T. Scior, Paarmaceutica Acta Hevetiae 68 (1993) 77 - 111).

В літературі зазначалось, що різні N6-арил і N6-гетероарилалкіл заміщені аденозини та заміщені (2-аміно і 2-гідрокси) аденозини виявляють різну фармакологічну активність, включаючи і активність щодо серця й кровоносних судин. Див. наприклад, опис патенту Великобританії 1123245, виклад, заявку Німеччини 2136624, виклад, заявку Німеччини 2059922, виклад, заявку Німеччини 2514284, Патент ПАР № 67/7630, US патент № 4501735, публікацію EP № 0139358 (розкрито N6-[гемінал діарил заміщ. алкіл]аденозини), патентну заявку EP сер. № 88106818.3 (описано, що N6-гетероцикло-заміщені похідні аденозину виявляють кардіосудинорозширювальну активність), виклад, заявку Німеччини 2131938 (що розкриває N6-арил та гетероцикл-заміщені аденозини), виклад, заявку Німеччини 2205002 (розкрито аденозини з N6-замісниками, включаючи мостикові кільцеві структури, які поперечно зв'язують N6-азот з замісниками, що включають тієніл) і патент ПАР № 68/5477 (що розкриває заміщені 2-гідроокси по N6-індолілу аденозини).

Патент № 4954504 та EP публікація № 0267878 описують в цілому, що карбоциклічні на основі рибози аналоги аденозину і їх фармацевтичне придатні ефіри, заміщені в положеннях 2 та/або

5 N6-арил-нижчий-алкіл-групами, що включають тієніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіапіраніл і біцикло-бензо-конденсовані 5- або 6-членні насичені гетероциклічні похідні нижчих алкілів, виявляють властивості агоністів аденозину. Аналоги аденозину, які мають замісники типу тієнілу, описано в EP публікації заявки № 0277917 (що розкриває N6-заміщені-2-гетероарилалкіламіно заміщені аденозини, які включають 2-[(2 [тієн-2-іл]етил)аміно]заміщений аденозин). Викладена заявка Німеччини 2139107 (описує N6-[бензотієнілметил]-аденозин), PCT WO 85/04882 (яка розкриває, що N6-гетероцикліалкілзаміщені похідні аденозину, включаючи N6-[2-(2-тієніл)етил]аміно-9-(Д-рибофуранозил)-9Н-пурін, виявляють

10 серцево-судинорозширювальну активність і що N6-хіральні замісники виявляють підвищену активність), опублікований опис EP заявки № 0232813 (який розкриває, що N6-(1-заміщений тієніл)циклопропілметил заміщені аденозини, виявляють кардіоваскулярну активність), US патент № 4683223 (який розкриває, що N6-бензотіопіраніл-заміщені аденозини виявляють гіпотензивні властивості)/ PCT WO 88/03147 і WO 88/0314В (які описують, що N6-[2-арил-2-(тієн-2-іл)]етил-заміщені аденозини, виявляють гіпотензивні властивості), US патенти №№ 4636493 і 4600707 (які розкривають, що N6-бензотієнілетил-заміщені аденозини виявляють гіпотензивні властивості).

15 У патенті US № 3914415 описано, що аміди аденозин-5'-карбонової кислоти можуть бути придатними як антигіпертензивні та антиангінальні засоби, тоді як US патент № 4738954 описує, що 5'-етилкарбоксаміди N6-заміщеного арил і арилалкіладенозинів виявляють різні гіпотензивні щодо серця властивості.

N⁶-алкіл-2'-О-алкіл-аденозини описано в публікації EP заявки № 0378518 та UK патентній заявці № 2226027 як такі, що мають гіпотензивну активність, відомо, що N⁶-алкіл-2',3'-ди-О-алкіладенозини також можуть використовуватись як гіпотензивні засоби, US патент № 4843066.

Відомо, що аденозин-5'-(N-заміщені)карбоксаміди та карбоксилатні ефіри і їх N1-оксиди є судинними вазодилататорами, Stein, et al., J. Med. Chem, 1980, 23, 313 - 319 and J. Med. Chem. 19, (10), 1180 (1976), Аденозин-5'-карбоксаміди і їх N1-оксиди також характеризуються як слабкі тваринні отрути в US патенті № 25 4167565.

Антиліполітичну активність аденозину описано Dole, V.P., J. Biol. Chem. 236 (12), 3125 - 3130 (1961). Інгібування ліполізу (R)-N6-фенілпропіладенозином описано Westermann, E., et al Adipose Tissue, Regulation and Metabolic Functions, Jeanrenaud, B. And Hepp, D. Eds., George Tieme, Stuttgart, 47 - 54 (1970). Описано N⁶-моно- та дизаміщені аналоги аденозину, які мають антиліполітичну, антигіперхолестеринемічну і антигіперліпідемічну активність, US патенти №№ 3787391; 3817981; 3838147; 3840521; 3835035; 3851056; 3880829; 3929763; 3929764; 3988317 і 5032583.

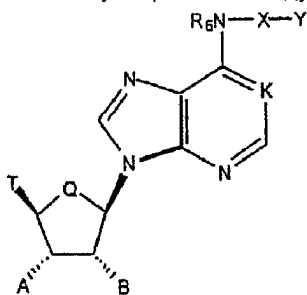
N6-заміщені аденозини і аналоги, корисні для лікування розладів скорочувальної спроможності шлунково-кишкового тракту, описано в опублікованих EP заявках №№ 0423776 і 0423777.

30 N6-гетероциклічні сполуки, отримані на основі аденозину і його аналогів, та їх застосування при лікуванні гіпертонії і ішемічної хвороби серця, їх застосування як кардіопротективних засобів, що полегшують ішемічні ураження і зменшують ширину інфаркту міокарда після ішемічного ураження, їх застосування як антиліполітичних засобів, що зменшують рівень ліпідів у плазмі, рівень сироваткових тригліцеридів і рівень холестерину у плазмі, описано в US патентній заявці № 08/316761, яку подано 3 жовтня 1994р., що її переуступили заявнику цього винаходу і Notice of Allowance якого було подано на пошту 26 березня 1996р.

40 N6-гетероциклічні сполуки, отримані на основі аденозину і його аналогів, та їх застосування при лікуванні ішемії серця і гіпертонії, розкрито також в US патенті № 5364862, заяву на який подано заявником цього винаходу 2 жовтня 1992 р.

Вважають, що названі токсичність, CNS властивості, підвищення частоти серцевих скорочень, які пов'язуються з аналогами аденозину, посилили труднощі, що заважають розробці комерційного засобу, що є аналогом аденозину і має гіпотензивну протиішемічну властивість. Цей винахід стосується класу метаболічне стабільних аналогів аденозину і їх похідних, Ідо мають несподівано привабливі фармакологічні властивості, тобто є гіпотензивними, кардіопротективними, протиішемічними і антиліполітичними властивостями з унікальним терапевтичним призначенням.

Сполуки цього винаходу описуються формулою I

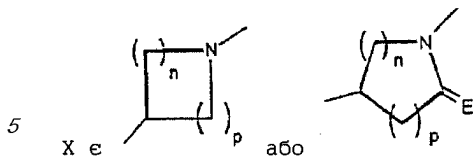


60 Де: K - N, N → O або CH;

Q - CH₂ або O;

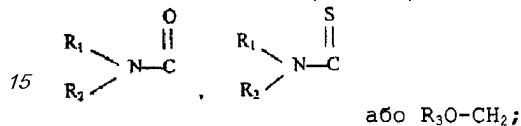
R₆- водень, алкіл, аліл, 2-метилаліл, 2-бутеніл або циклоалкіл;

65



де азот в кільці X замщений Y;
E - O або S;

10 Y - водень, алкіл, аралкіл, замщений аралкіл, арил, замщений арил, гетероциклічний залишок, замщений гетероциклічний залишок, гетероцикліалкіл або замщений гетероцикліалкіл;
n і P - незалежно один від одного 0, 1, 2 або 3, за умови, що n + P дорівнює, принаймні, 1;
T - водень, алкіл, ацил, тіоацил, галоїд, карбоксил,

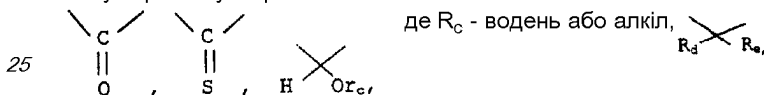


R¹, R² і R³ - незалежно H, алкіл або циклоалкіл;

A - водень, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або OR';

B - водень, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або OR'';

20 R' та R'' - незалежно водень, алкіл, аралкіл, карбамоїл, алкілкарбамоїл, діалкілкарбамоїл, ацил, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл або, коли A та B є OR' або OR'', відповідно, R' і R'' можуть разом утворювати



де R_d і R_e - незалежно водень, алкіл, або разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, можуть утворювати 1,1-циклоалкілну групу; або їх фармацевтичне прийнятна сіль.

30 Даний винахід стосується також способів лікування кардіоваскулярного захворювання, що характеризується гіпертензією або міокардіальною ішемією, за допомогою фармацевтичних композицій, які містять кількість, що зменшує тиск або справляє протиішемічний ефект, сполуки наведеної вище Формули I, способу лікування ішемічного ураження або розмірів інфаркту міокарда за допомогою фармацевтичних композицій, що містять кардіопротективну кількість сполуки наведеної вище Формули I, способу лікування гіперліпідемії або гіперхолестеролемії за допомогою фармацевтичних композицій, що містять протиліполітичну кількість сполуки Формули I, і способів та проміжних сполук, які використовуються при одержанні таких сполук.

35 Терміни, що вживаються у тексті опису, якщо не зазначається інше, мають такі значення:


"Ацил" означає пряму або розгалужену алкіл-C=O групу.

"Тіоацил" означає пряму або розгалужену алкіл-C=S групу. Більш прийнятними ацильною й тіоацильною групами є нижчий алканойл і нижчий тіоалканойл, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю в алкілній групі.

40 "Алкіл" означає насичену пряму або розгалужену аліфатичну вуглеводневу групу, що може мати в ланцюзі від 1 до 20 атомів вуглецю. Більш прийнятні алкільні групи можуть бути прямими чи розгалуженими і мати ланцюжок від 1 до 10 атомів вуглецю. Розгалужена побудова означає, що нижча алкільна група, наприклад, метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкільного ланцюга.

"Нижчий алкіл" означає, що алкільна група має від 1 до 6 атомів вуглецю.

45 "Циклоалкіл" означає аліфатичну циклічну сполуку, що має в циклі від 3 до 10 атомів вуглецю. Більш прийнятні циклоалкільні групи мають від 4 до 7 атомів вуглецю у кільці.

"Карбамоїл" означає  -групу. Алкілкарбамоїл і діалкілкарбамоїл означають, що азот карбамоїлу

50 замщено однією чи двома алкільними групами, відповідно.

"Карбоксил" означає COOH групу.

"Алкокси" означає алкіл-O групу, де "алкіл" відповідає поданому вище визначенню. Нижчі алкоксигрупи є більш прийнятними. Прикладами груп є метокси, етокси, n-пропокси, i-пропокси та n-бутокси.

"Алкоксіалкіл" означає алкільну групу, згідно з поданим вище визначенням, замщену алкоксигрупою, згідно з її вище наведеним визначенням.

55 "Алкоксикарбоніл" означає алкокси-C=O групу.

"Аралкіл" означає алкільну групу, замщену арильним радикалом, де "арил" означає феніл або нафтил. "замщений аралкіл" і "замщений арил" означає, що арильна група, або арильна група аралкільної групи є замщеною одним чи кількома замісниками, які включають алкіл, алкокси, аміно, нітро, карбокси, карбоалкокси, ціано, алкіламіно, галоїд, гідрокси, гідроксіалкіл, меркаптил, алкілмеркаптил, тригалоалкіл, карбокиалкіл або карбамоїл.

"Аралкоксикарбоніл" означає аралкіл-O-C=O групу.

"Арилоксикарбоніл" означає арил-O-C=O групу.

60 "Карбалкокси" означає карбоксильний замісник, який етерифіковано спиртом формули CAp+1OH, де H від 1 до 6.

65 "Галоген" (або "гало") означає хлор, фтор, бром або йод.

"Гетероциклічний залишок (гетероцикл)" означає 4-10-членну кільцеву структуру, де один чи кілька атомів є елементом, що не є вуглецем, наприклад, N, O або S. Гетероцикл може бути ароматичним або неароматичним, тобто може бути насиченим, частково або повністю ненасиченим.

Більш прийнятні гетероциклічні групи включають піридил, піридазиніл, піримідиніл, ізохінолініл, хінолініл, хіназолоніл, імідазоліл, піроліл, фураніл, тіеніл, тіазоліл, бензотіазоліл, піперидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл та морфолініл.

"Заміщений гетероциклічний" означає, що гетероциклічна група є заміщеною одним чи кількома замісниками, причому замісники включають алкокси, алкіламіно, арил, карбалкокси, карбамоїл, ціано, галоїд, гетероцикл, тригалоїдметил, гідрокси, меркаптил, алкілмеркаптил або нітро.

"Гідроксіалкіл" означає алкілну групу, заміщену гідроксигрупою. Гідрокси, тобто нижчі алкільні групи, є більш прийнятними. Як приклад, більш прийнятні групи включають гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-гідроксипропіл і 3-гідроксипропіл.

"Пролікі" означає сполуку, що може бути або може не бути самою біологічно активною, але яку можна перетворити на біологічно активну хімічну форму метаболічним, сольволітичним чи іншим фізіологічним шляхом.

"Кардіопротекція" означає дію, завдяки якій міокард стає менш уразливим до ішемічного ураження, а інфаркт міокарда - менш ймовірним результатом ішемії міокарда.

"Зменшення ураження ішемічною хворобою" означає запобігання і зменшення ішемічного ураження міокарда, що є результатом міокардіальної ішемії.

"Зменшення зони (розміру) інфаркту міокарда" означає зменшення розмірів зони інфаркту міокарда або запобігання інфаркту міокарда як наслідку ішемічної хвороби.

Сполуки Формули I містять хіральні (асиметричні) центри. Винахід включає як індивідуальні стереоізмери, так і їх суміші. Індивідуальні ізомери одержують або виділяють із застосуванням добре відомих у цій галузі методів чи у способи, що тут описуються.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися у формі вільної основи, у формі солей приєднання кислот або як гідрати. Всі ці форми включено до обсягу даного винаходу. Солі приєднання кислот просто є більш узвичаєною формою їх використання. На практиці використання сольової форми по суті зводиться до використання основної форми. Кислоти, що можуть застосовуватися для одержання солей, більш прийнятні є такими, що при взаємодії з вільною основою, утворюють фармацевтичне прийнятні солі, тобто солі, аніони яких є нетоксичними для реципієнта при фармацевтичних дозах цих солей, так що корисні гіпотензивні, кардіопротективні, протиішемічні та антиліполітичні властивості, притаманні вільній основі, не пропадають через побічні ефекти, що приписуються аніонам. Хоча фармацевтичне прийнятні солі сполук цього винаходу є більш прийнятними, усі солі приєднання кислот є корисними як джерела речовин у формі вільної основи, навіть якщо окрема сіль сама собою потрібна лише як проміжний продукт, як, наприклад, коли сіль одержують лише з метою виділення та ідентифікації або коли вона використовується як проміжна сполука при одержанні фармацевтичне прийнятної солі за допомогою процедур іонообміну. Фармацевтичне прийнятними солями, що входять до обсягу даного винаходу, є солі таких кислот: мінеральні кислоти, наприклад, соляна, сірчана, фосфорна або сульфамінова кислоти, та органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, виннокам'яна кислота, малінова кислота, метансульфофосфорна кислота, фумарова кислота, етансульфофосфорна кислота, бензолсульфофосфорна кислота, п-толуолсульфофосфорна кислота, циклогексилсульфофосфорна кислота, хінна кислота тощо. Відповідно солі приєднання кислот включають таке: хлорідрати, сульфати, фосфати, сульфамінати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, солі метансульфофосфорної кислоти, фумарати, солі етансульфофосфорної кислоти, сіль бензолсульфофосфорної кислоти, солі п-толуолсульфофосфорної кислоти, циклогексилсульфонати та хінати, відповідно.

Солі приєднання кислот для сполук цього винаходу як правило готуються або шляхом розчинення вільної основи у водному чи водноспиртовому розчині або іншого підходящого розчинника, що містить відповідну кислоту, з подальшим виділенням солі випарюванням з розчину, або при взаємодії вільної основи з кислотою в органічному розчиннику, у цьому випадку сіль виділяється безпосередньо або може одержуватись шляхом концентрування розчину.

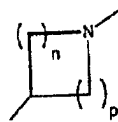
Класи сполук, що підпадають під обсяг Формули I, можуть загалом характеризуватись як N6-заміщені аденозини; N6-заміщені карбоциклічні аденозини (або ж дигідрокси[N6-заміщені-9-аденіл]циклопентани) та їх N6-оксиди; і N6-заміщені-N'-I-дезааристероміцини (або ж дигідрокси[N7-заміщені[4,5-b]імідазопіридил]циклопентани). Також під обсяг Формули I підпадають 5'-алкіл-карбоксамідні похідні аденозинів, карбоциклічні аденозини та I-дезааристероміцини, похідні сполук названих вище класів, де одна чи обидві з 2- або 3-гідроксильних груп циклопентанового кільця або, у випадках класів сполук з рибозним залишком, 2'- або 3'-гідроксильні групи рибозного кільця, є заміщеними. Такі похідні можуть самі містити біологічно активний хімічний агент, корисний при лікуванні підвищеного тиску та ішемічної хвороби як кардіопротектор і антиліполітичний засіб, або можуть діяти як пролікі для таких біологічно активних сполук, які утворюються з них під впливом фізіологічних умов.

Представники сполук винаходу включають: (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-{5-хлорпіридин-2-іл}-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, (2R,3S,4R,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол,

- (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіридиніл-3-іл)-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(фенілпіролідин-3(S)-іламіно)-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-1-піридин-2-ілпіролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-тіофен-2-ілпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилмеркаптопіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 етиламід-(1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентанкарбонової кислоти,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 хлордигідрат (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3S)-піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діолу,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3R)піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, гідрохлорид
 4(R)-1-бензил-4-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідрокси-метилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-2-ону,
 (1R,2S,3R,5S)-5-метил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(піридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 хлордигідрат 4(S)-1-бензил-4-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-2-ону,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(хінолін-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-S-(4-нітрофеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4,5-бістрифторпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(феніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 4-[3(S)-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-1-іл]бензонітрил,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(ізохінолін-1-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-S-[6-[1-(6-бромхінолін-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-ізопропоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-ізопропоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклоп

ентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-фенілпіролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (S)-втор-бутиламід
 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3-іл-аміно]-пурин-9-іл]циклопентанкарбонової кислоти (R)-втор-бутиламід
 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентанкарбонової кислоти.

Більш прийнятний клас сполук даного винаходу описується Формулою 1, де К - це N, Т-гідроксиметил або метоксиметил, А і В - гідрокси, Х являє собою



, а n + P = 3 або 4, або їх фармацевтичне прийнятні солі.

Представники сполук цього більш прийнятного класу включають
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3S,4R,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(1-(4-нітрофеніл)-піролідин-3(S)-іламіно)-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(5-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіридиніл-3-іл)-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(фенілпіролідин-3(S)-іламіно)-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(1-піридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-тіофен-2-іл)піридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилкаптопіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіридин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,

- (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 5 (2R,3R,4S,5R)-2-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл]-пурин-9-іл]-циклопентан-1,2-діол,
 дигідрохлорид (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3S)-піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 10 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3R)-піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифтометилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 15 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 20 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(піридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(хінолін-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4,5-біс-трифторпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 25 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(феніл)піролідин-3(5)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 4-[3(S)-[1-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-1-іл]бензонітрил,
 30 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(ізохінолін-1-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-бромхінолін-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 35 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 40 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 45 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 50 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 55 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 60 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-феніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол.

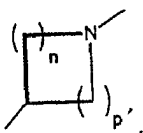
Інший більш прийнятний клас сполук винаходу описується Формулою I

Q є CH₂, K це N, T є $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{C} \end{matrix}$, де R₂ - H, а B₂ - нижчий алкіл, A і

65



В - обидва гідрокси, Х являє собою



а n + P = 3 або 4 та їх фармацевтичне придатні солі.

5

Представники сполук іншого більш прийнятного класу сполук включають етиламід (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопен-тан карбонової кислоти, (S)-втор-бутиламід

10

(1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3-іла-міно]-пурин-9-іл]циклопентан карбонової кислоти, і (R)-вторбутиламід (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифтоРметил-піридин-2-іл)піролідін-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан карбонової кислоти.

15

Ще більш прийнятний клас сполук даного винаходу описується Формулою 1, де Q - це CH₂, К - це N, Т - це гідроксиметил або метоксиметил, А і В-гідрокси, Х-являє собою



20

фармацевтичне придатні солі.

Представники сполук цього ще більш прийнятного класу включають (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, (S)-втор-бутиламід дигідрохлорид

25

(1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3S)-піролідін-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, (S)-втор-бутиламід

(1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідін-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифтоРметилпіридин-2-іл)піролідін-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопент ан-1,2-діол, (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3R)-піролідін-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопент ан-1,2-діол,

30

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпі-ридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметил-циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопен-тан-1,2-діол,

35

(1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифтор-метилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопен-тан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(піридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(хінолін-3-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-S-(4-нітрофеніл)-піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол

40

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4,5-бістрифторпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопент ан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопент ан-1,2-діол,

45

(1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(феніл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

4-[3(S)-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідін-1-іл]бензонітрил,

(1R,2S,3R,5R)-3-гідрокси-метил-5-[6-[1-(ізохінолін-1-іл)піРолідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діо л,

50

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-бромхінолін-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопен-тан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піролі-дин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилци клопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлоРпримідин-4-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

55

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіРимідин-4-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпримідин-4-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

60

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлоРпіридазин-3-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

65

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)-піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1

,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-фенілпіролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол і
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензил-піролідин-3(S)-іламіно)-пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол.

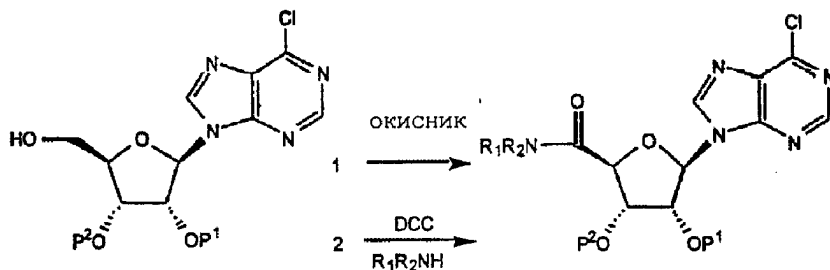
Найбільш прийнятні сполуки цього винаходу включають
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол і
 (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-циклопентан-1,2-діол.

Сполуки даного винаходу можна одержати у відомі способи або згідно з наведеними нижче реакційними схемами. Вихідні речовини, що використовуються для одержання сполук цього винаходу, є добре відомими або комерційно доступними, або ж їх можна одержати у відомі способи чи за спеціальними реакційними схемами, що описуються тут.

Сполуки Формули 1, де К є N, Q = O, а Т є R₃O-CH₂, можна одержати взаємодією комерційно доступного 6-хлорпуринрибозиду з різними незаміщеними, алкіл, аралкіл, арил, заміщений арил, гетероцикл, або заміщений гетероцикл азациклоалкіламінами чи їх заміщеними похідними (далі "відповідні вихідні аміни"), як продемонстровано нижче у прикладах.

Сполуки Формули 1, де К = N, Q = O, а Т = R₁R₂N-C=O одержують аналогічно, виходячи з продукту Реакційної Схеми А. У цій реакції 6-хлорпуринрибозид із захищеними 2'- і 3'-гідроксильними групами рибозного кільця обробляють окисником, наприклад, реагентом Джонса, а отриману кислоту обробляють або дициклогексилкарбодіімідом (ДЦК), або BOP-Cl у присутності вибраного аміну з одержанням похідної 5'-алкілкарбоксаміду.

Реакційна Схема А

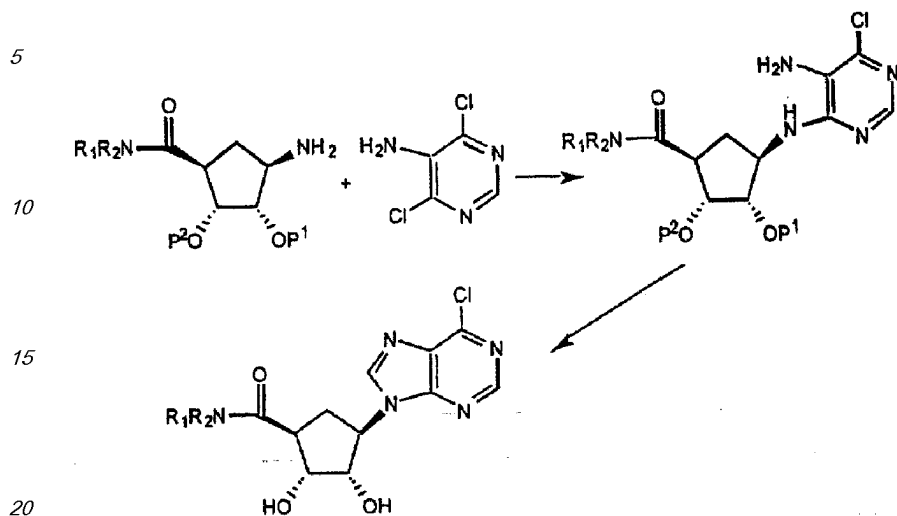


(P = захисна група)

Підходжі вихідні речовини для сполук формули I, де К = N, Q = -CH₂, і Т являє собою R₁R₂N-C=O, можна одержати як описано Chem et al., Tetrahedron Letters 30: 5543-46 (1989).

Або ж для одержання цих вихідних речовин можна використати Реакційну Схему В. При відтворенні Реакційної Схеми В 4-етилкарбоксамідну похідну 2,3-дигідроксициклопентиламіну, що її одержано як описано Chem et al., піддають взаємодії з 3-аміно-2,4-дихлорпіримідином. Продукт цієї початкової реакції потім нагрівають з альдегіділамідинацетатом, наприклад, формамідин-ацетатом у діоксані і метоксіетанолі, протягом часу, достатнього для замикання кільця (від приблизно 30 хвилин до приблизно 4 годин), одержуючи таким чином продукт, який можна потім піддати взаємодії з відповідними вихідними амінами у описаний нижче спосіб з одержанням заявлених сполук. Порядок реакції не є вирішальним. Наприклад, проміжну сполуку, отриману по Реакційній Схемі В, можна піддати взаємодії з відповідним вихідним аміном, після чого йшло замикання кільця з одержанням кінцевого продукту.

Реакційна схема В

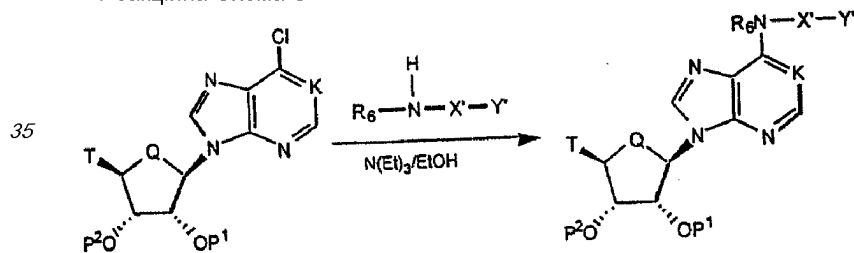


Різні аміни, що використовуються для одержання заявлених сполук, можна одержати у відомі способи або так, як це описано тут.

Діастереомерні суміші сполук або проміжних речовин, що використовуються при одержанні заявлених сполук, можна поділити на окремі рацемічні чи оптично активні енантіомери у відомі способи, наприклад, хроматографією, фракційною дистиляцією або фракційною кристалізацією d- або l-солей (винної, дибензоїлвинної, мигдалевої кислот або камфорсульфоїкислоти).

N6-заміщені аденозини та карбоциклічні аденозини даного винаходу можна одержати при взаємодії 6-хлорпуририбозиду або продуктів Реакційних Схем А і В з різними відповідними вихідними амінами, як показано, наприклад, на Реакційній Схемі С.

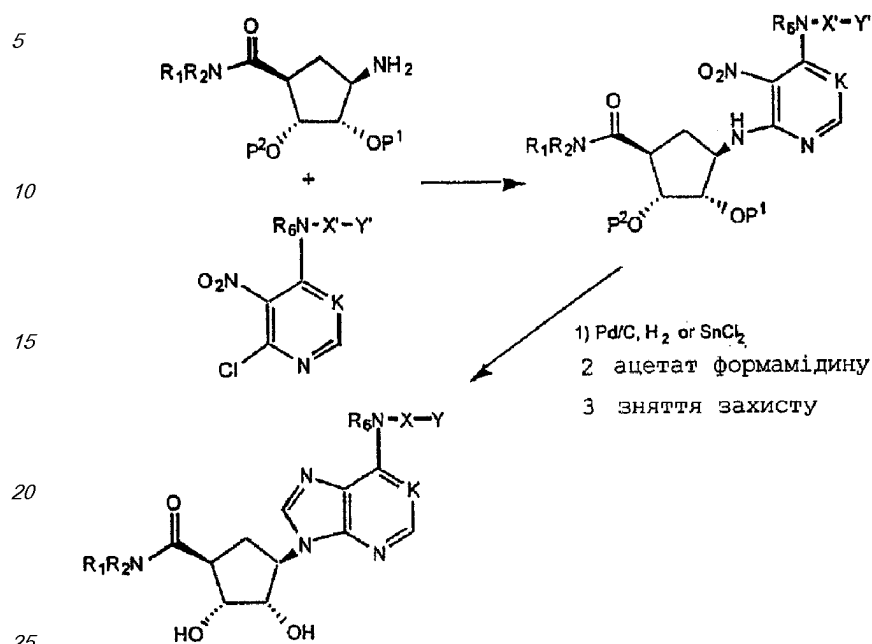
Реакційна Схема С



де X' та Y' відповідають X та Y, як їх визначено вище, або їх заміщені похідні.

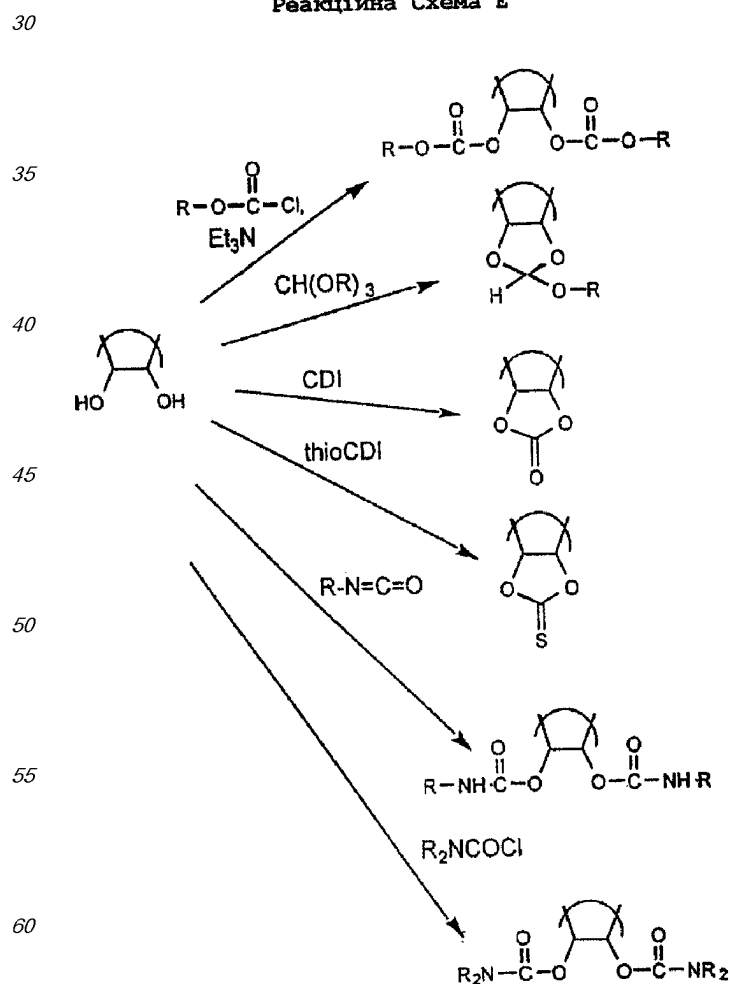
N6-заміщені та N'алкіл-деазаристероміцини даного винаходу можна одержати, як показано на Реакційній Схемі Д.

Реакційна Схема Д



Сполуки цього винаходу, які можуть діяти як пролікі, включають ті сполуки, де гідроксили рибози або циклопентанового кільця заміщені групами R' та R'', як зазначалось вище для Формули 1. Їх можна одержати у відомі способи або так, як показано на Реакційній Схемі Е, нижче.

Реакційна Схема Е



Обробка дигідрокисполук хлорформіатним ефіром у присутності органічної основи, наприклад, триетиламіну, дає відповідний біс-карбонат. Ацеталь алкоксиметилену можна одержати обробкою відповідного ортоєфіру у присутності каталітичної кількості п-толуолсульфофосфатної кислоти. Карбонат одержують обробкою

1,1'-карбоніл-діімідазолом, а тіокарбонат - обробкою тіокарбонілдіімідазолом. Алкіл- і діалкілкарбамоїльні похідні можна одержати обробкою відповідних алкілізоціанату або діалкілкарбамоїлхлориду у присутності органічної основи, відповідно.

Сполуки цього винаходу, де К являє собою N → O, тобто N-оксиди, можна одержати окисненням відповідного аденозину або карбоциклічного аденозину у відомі способи, наприклад, обробкою пероксидом водню в оцтовій кислоті.

2'-O-алкільні похідні можна одержати відомими шляхами, наприклад, реакцією відповідного вихідного аміна з 6-хлор-9-(2'-O-метил-β-D-рибофуранозил)-9H-пурином.

Функціональні групи вихідних і проміжних сполук, що використовуються для одержання заявлених сполук, можуть бути захищені за допомогою звичайних добре відомих у цій галузі захисних груп. Групи, що захищають, які часто застосовуються для аміно- і гідроксильних функціональних груп описано, наприклад, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1984).

Гідроксильні групи можуть бути захищеними як складні ефіри, наприклад, як ацильні похідні, або у формі простих ефірів. Гідроксильні групи на сусідніх атомах вуглецю можуть бути успішно захищені у формі кеталів чи ацеталів. На практиці сусідні 2' і 3' гідроксильні групи вихідних сполук на Реакційних Схемах А і В часто захищаються шляхом одержання 2', 3' ізопропіліденових похідних. Вільні гідроксиди можуть бути відновлені кислотним гідролізом, наприклад, або реакціями сольволізу чи гідрогенолізу, які часто використовуються в органічній хімії.

Після синтезу заявлені сполуки як правило очищають рідинною хроматографією за помірною тиску (ПТРХ) на хроматотроні, тонкошаровою хроматографією з радіальним прискоренням, флеш-хроматографією або колонковою хроматографією крізь силікагелюну або флорисильну матрицю з подальшою кристалізацією. Для сполук Формули 1, де К - N, Q - O, а Т являє собою R₃O-CH₂, типовими системами розчинників є хлороформ : метанол, етилацетат : гексан і метиленхлорид : метанол. Елюати можуть піддаватись кристалізації з метанолу, етанолу, етилацетату, гексану або хлороформу тощо.

Для сполук Формули 1, де К - N, Q - O, а Т є R₁R₂N-C=O, типовою системою розчинників є хлороформ : метанол. Наприклад, елюати можуть бути кристалізовані з 50 - 100% етанолу (водного).

Для сполук Формули 1, де Q є CH₂, К - N, або CH, а Т є R₁R₂N-C=O, типова система розчинників включає метилхлорид : метанол. Наприклад, елюати можуть бути кристалізовані з етилацетату з або без метанолу, етанолу або гексану.

Сполуки, що потребують нейтралізації, можуть нейтралізуватись основою, такою як натрій бікарбонат, з подальшим промиванням метиленхлоридом і розсоллом. Продукти, які очищаються як масла, інколи розтирають на порошок із сумішшю гексан/етанол перед кінцевою кристалізацією.

Спосіб даного винаходу далі ілюструється і пояснюється за допомогою наведених далі прикладів.

ПРИКЛАД 1

Одержання 5'-N-Етил-2',3'-Ізопропіліден-N⁶-хлораденозин-5'-уранаміду

Стадія 1: N⁶-Хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин

6-Хлорпуририбозид (31,5г), триетилортоформіат (73мл) і TsOH (19,8г) перемішують в 600мл ацетону протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, з'єднують з етилацетатом і промивають насиченим розчином NaHCO₃ і розсоллом, сушать (Na₂SO₄) і концентрують, одержуючи N⁶-хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин у вигляді твердого продукту білого кольору.

Стадія 2: N⁶-Хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин-5'-карбонова кислота

N⁶-Хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин (4,5г, 13,8ммоль) і 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидинілоксibenзоат (4-гідрокси-ТЕМПО бензоат) (0,0381 г, 0,14 ммоль) об'єднують в ацетонітрилі, до реакційної суміші додають 5% NaHCO₃ (87%) і порціями при 0 - 5°C додають натрійбромід гідрат (10,41г, 55,1ммоль). Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури, та розчин енергійно перемішують впродовж близько 3 годин. Додають 10% винної кислоти, і водний шар відділяють та екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивають 5% розчином бікарбонату натрію (3х). Лужні солі збирають і підкислюють до pH 3 за допомогою концентрованої соляної кислоти. Водні шари екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари потім промивають розсоллом і висушують над сульфатом магнію.

Фільтрат концентрують до аморфного твердого осаду білого кольору, випаровують разом з 3-ма порціями толуолу і сушать у вакуумі з одержанням N⁶-хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин-5'-карбонової кислоти.

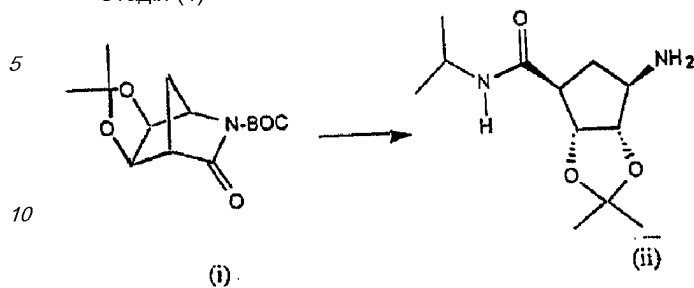
Стадія 3: 5'-N-Етил-2',3'-ізопропіліден-N⁶-хлораденозин-5'-уранамід

N⁶-Хлор-2',3'-ізопропіліденаденозин-5'-карбонову кислоту (4,4г, 12,9ммоль), триетиламін (1,64мл, 11,7ммоль), ізопропенілхлорформіат (1,28мл, 11,7ммоль) та метиленхлорид (50мл) об'єднують під аргоном при -10°C, перемішують протягом близько 2 хвилин. До реакційної суміші додають етиламід (0,77мл, 11,7ммоль) і перемішування продовжують ще 1 хвилину. Реакційна суміш поділяється між метиленхлоридом і насиченим бікарбонатом натрію. Водні шари промивають метиленхлоридом (3х). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом і висушують над сульфатом натрію, фільтрують, випарують у вакуумі та очищають залишок флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 3% MeOH/CHCl₃ з одержанням 5'-N-етил-2',3'-ізопропіліден-N⁶-хлораденозин-5'-уранаміду, 1H ЯМР (300МГц, (CDCl₃) d 8,75 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,50 (дд, 2H), 4,73 (д, 1H), 3,01 (м, 2H), 1,63 (с, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,77 (т, 3H).

ПРИКЛАД 2

Одержання ізопропіламіду (1S,2R,3S,4R -2,3-дигідрокси-4

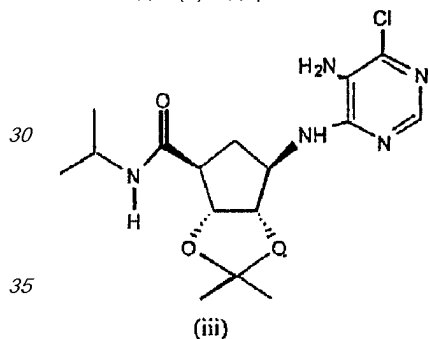
[6-[1-(4-трифторлетилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентанкарбонової кислоти
Стадія (1)



15 15,5г {54,6ммоль} N-BOC-5,6-Диметилендіокси-2-азабікло[2.2.1]гептан-3-ону (i) (що його приготовано як показано на Стадії (6) Прикладу 3, нижче), розчиняють в 16мл ізопропіламіну, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом близько 2 годин. Суміш випарюють у вакуумі, і залишок піддають азеотропній перегонці з хлороформом до одержання твердого білого продукту. Цей твердий продукт розчиняють в 250мл етилацетату, розчин охолоджують до 0°C і в розчин пропускають газоподібний хлористий водень з охолодженням протягом близько 15 хвилин. Потім розчин перемішують близько 4 годин при кімнатній температурі. Розчин випарюють під вакуумом та піддають азеотропній перегонці з метанолом, потім з хлороформом, одержуючи цільовий амін у вигляді хлоргідратної солі. Хлоргідратна сіль розподіляється між хлороформом та розчином натрій-бікарбонату, і органічний шар промивають розсоллом, сушать, фільтрують і додають один еквівалент бензойної кислоти.

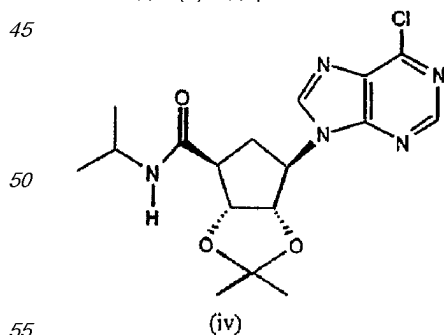
20 Розчинник вилучають під вакуумом, та залишок розтирають з ефіром з одержанням цільового аміну (ii), який зображено вище як сіль бензойної кислоти, т.пл.. 183 - 184°C.

25 Стадія (2) Одержання



40 54ммоль Продукту (ii) з наведеного вище Прикладу 2, Стадія (1), розчиняють в 110мл н-бутанолу і 9,7г 5-аміно-4,6-дихлорпіримідину, потім додають 23мл триетиламіну і суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом близько 18 годин. Суміш охолоджують, розбавляють хлороформом і насиченим розчином хлориду амонію. Водний шар тричі екстрагують хлороформом і двічі сумішшю 10% ізопропанол/хлороформ. Органічні шари об'єднують, висушують над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують до одержання масла (iii), яке використовують без додаткової обробки на наступній стадії.

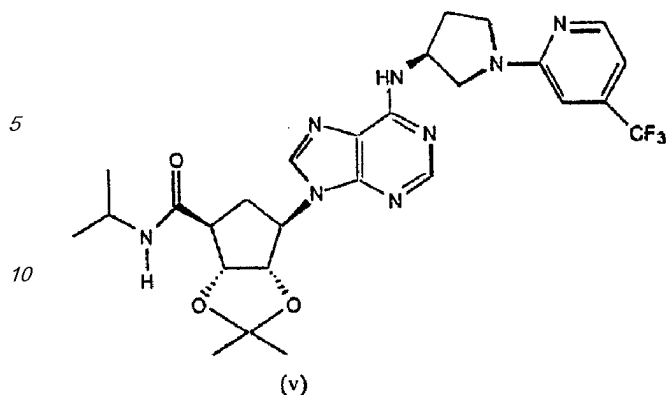
45 Стадія (3) Одержання



60 Продукт (iii) з наведеного вище Прикладу 2, Стадія (2) вносять у 150мл н-бутилацетату і додають 11,2г формамідинацетату. Суміш нагрівають із зворотним холодильником під аргонем протягом приблизно 9 годин, додаючи три порції формамідинацетату по 5,56г за дні, чотири та шість годин. Суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом, промивають розсоллом, водою, розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують у вакуумі, а залишок очищують флеш-хроматографією з елюцією 40 - 80% етилацетатом у гексані та одержанням цільового хлорпуринового продукту (iv), що його зображено вище.

65 Стадія (4) Одержання

65



15 400мг (1,05ммоль) Продукту (iN) з Прикладу 2, Стадія (3), який наведено вище, 0,22мл (1,57ммоль) триетиламіну і 270мг (1,16ммоль) 2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-4-трифторметилпіридину (приготованого, як показано нижче в Прикладі 3, Стадія 1 - 5) розчиняють разом в 3мл етанолу, і розчин нагрівають в атмосфері аргону із зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш випарюють під вакуумом, та залишок розподіляють між хлороформом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагують 4 порціями

20 хлороформу, і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють під вакуумом. Залишок очищають флеш-хроматографією, використовуючи метиленхлорид/ети-лацет (1 : 1) і елююючи розчином 0-3% метанолу в етилацетаті з одержанням продукту, який зображено вище (N).

25 Стадія (5) Продукт з Прикладу 2, Стадія (4) (див. вище) розчиняють в 2мл метанол/тетрагідрофуран (1 : 1) і додають 3,3мл 1,5 Н водного розчину соляної кислоти, розчин перемішують при кімнатній температурі впродовж близько 20 годин. Суміш випарюють під вакуумом. Одержаний залишок переносять в 10мл суміші 15% ізопропанол/хлороформ, 1мл 1Н розчину гідроксиду натрію і 9мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Шари поділяють, і водний шар екстрагують сумішшю 15% ізопропанол/хлороформ 4 рази порціями по 15мл. Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють у вакуумі з одержанням ізопропіламіду

30 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(4-трифтор-метилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-карбонової кислоти, т.пл. 227 - 228°C.

ПРИКЛАД 3

Одержання (1R, 2S, 3R, 5R) - 3-летоксилетил- 5- [6- [1-(5-три-фторлетилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл] циклопентан -1, 2 - діолу

35 Стадія (1) 20г (232ммоль) (3S) - (-) -3-Амінопіролідину і 26 мл (255ммоль, 1,1екв.) бензальдегіду змішують в 250мл толуолу та кип'ятять із зворотним холодильником, вилучаючи воду сифоном Дина-Старка протягом близько 4,5 годин. Суміш охолоджують до 0°C і додають 55,7г (255,2ммоль, 1,1екв.) дитретбутилдикарбонату та перемішують при кімнатній температурі. Суміш концентрують у вакуумі, перемішують з розчином KHSO_4 , три рази екстрагують ефіром. Водний шар підлугуюють та екстрагують

40 CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають розсоллом і сушать над MgSO_4 , фільтрують і випарюють у вакуумі з одержанням N1-BOC- (3S) - (-) -3-амінопіролідину.

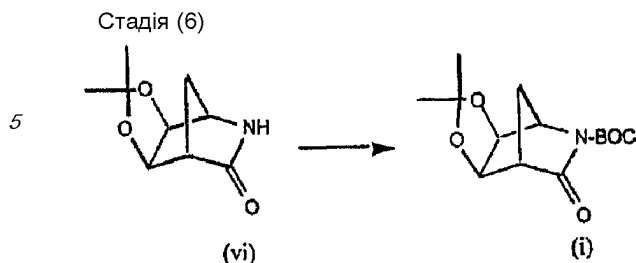
45 Стадія (2) 34,25г (183,9ммоль) Продукту Прикладу 3, Стадія (1) (див. вище) розчиняють в 200мл CH_2Cl_2 і додають 25мл (183,9ммоль, 1екв) триетиламіну. В атмосфері азоту додають краплями 34,7мл (367,8ммоль, 2екв.) оцтового ангідриду, суміш перемішують при кімнатній температурі, вона поділяється NaHCO_3 розчин/ CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають розсоллом, сушать над MgSO_4 , фільтрують, випарюють у вакуумі, та продукт очищають флеш-хроматографією з елюцією 2 - 8% розчину в метилені, та одержують N1-BOC-(3S)-(-)-3-ацетиламінопіролідін.

50 Стадія (3) 39,2г (171,7ммоль) Продукту Прикладу 3, Стадія (2) (див. вище) розчиняють в 400мл CH_2Cl_2 і прикапують краплями 26,46мл (343,4ммоль,2екв) трифтороцтової кислоти (тут і далі – "ТФОК" при 0°C з атмосфері азоту. Суміш нагрівають із зворотним холодильником до кипіння, додають ще 26мл, потім ще 10мл ТФОК, кип'ятять із зворотним холодильником протягом ще близько 3 годин, потім випарюють при глибокому вакуумі для відгонки ТФОК. Залишок перемішують з основною смолою Амберліт IRA-400 (тут і далі "основна смола"), фільтрують, фільтрат розчиняють в метанолі, поволі фільтрують крізь основну смола, випарюють фільтрат до одержання (3S)-(-)-3-ацетиламінопіролідину.

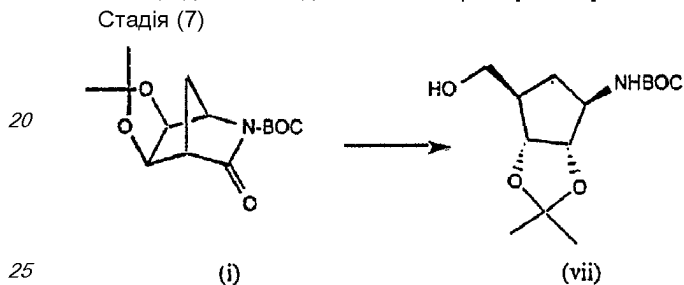
55 Стадія (4) 4г (31,2ммоль) Продукту Прикладу 3, Стадія (3) (див. вище) і 5,19 (40,6ммоль) 2-хлор-5-трифторметилпіридину змішують в 50мл етанолу і додають 13мл (93,6ммоль, 3екв) триетиламіну. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником близько 18 годин, концентрують у вакуумі і залишок поділяється між метиленхлоридом і розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють у вакуумі, та залишок очищають флеш-хроматографією, елююючи 2 -

60 5% метанолом у метиленхлориді, з одержанням 2-[(3S)-3-ацетиламінопіролідін-1-іл]-5-трифторметилпіридину в твердому вигляді.

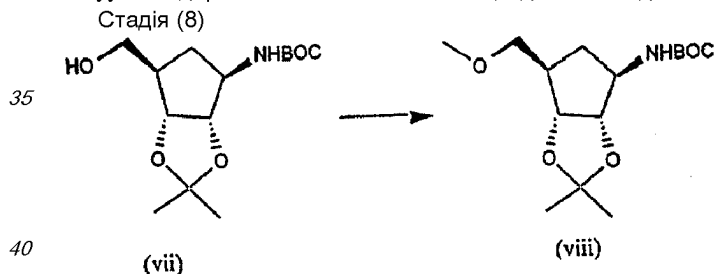
65 Стадія (5) 7,52 г (27,5 ммоль) Продукту Прикладу 3, Стадія (4) (див. вище) змішують з 75мл 6 Н водною соляною кислотою і суміш кип'ятять із зворотним холодильником близько 18 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, нейтралізуючи твердим бікарбонатом натрію, поділяють між розбавленим розчином гідроксиду натрію і метиленхлоридом. Органічний шар промивають розсоллом, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють у вакуумі до одержання 2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-5-трифтор-метилпіридину.



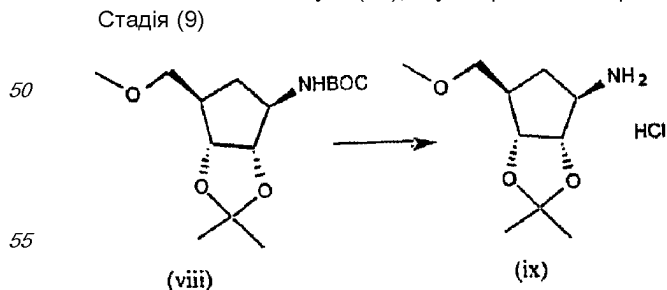
22,5г (0,123ммоль) (-)-5,6-диметилендіокси-2-азабікло[2.2.1]гептан-3-он (vi), 1,5г 4-диметиламінопіридину (тут і далі "ДМАП"), 12,4г триетиламіну і 37,5г ди-трет-бутилдикарбонату з'єднують у метиленхлориді та перемішують при кімнатній температурі близько 18 годин. Суміш промивають 1 Н соляною кислотою, 5% розчином бікарбонату натрію, розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують у вакуумі і залишок перекристалізують з ізопропанолу з одержанням N-BOC-5,6-диметилендіокси-2-азабікло[1.2.2.1]гептан-ону (i).



25 35,6г (0,125ммоль) Продукту (i) Прикладу 3, Стадія (6) (див. вище) змішують з 400мл метанолу. При швидкому перемішуванні та охолодженні й продуванні аргоном додають боргідрид натрію кількістю 23,8г (0,63ммоль) трьома рівними порціями протягом майже 2 годин. Суміш концентрують у вакуумі і поділяють між 200мл води та 300мл етилацетату. Водний шар екстрагують більше двох разів етилацетатом і об'єднаний органічний розчин промивають водою, розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують у вакуумі з одержанням N-BOC-1-аміно-2,3-диметилендіокси-4-гідроксиметилциклопентану (vii).



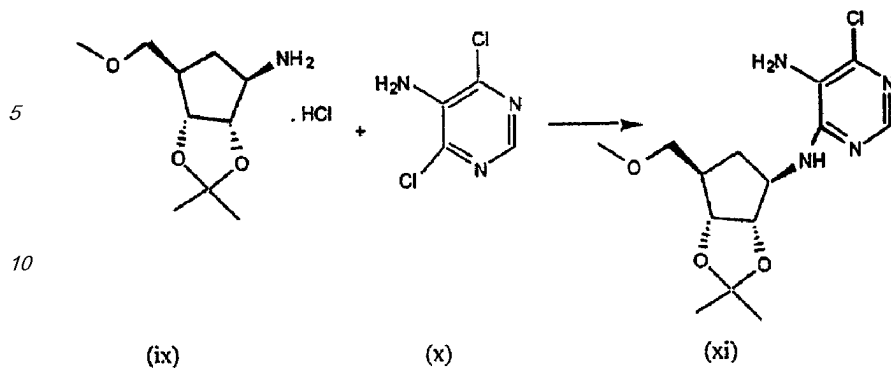
40 50г Продукту (vii) Прикладу 3, Стадія {7} (див. вище) приміщують в 150мл бензолу. Додають 8,8мл метилйодиду і 33г оксиду срібла, і суміш кип'ятять із зворотним холодильником близько 18 годин. Ще 25г оксиду срібла і ще 50мл метилйодиду додають краплями протягом майже 6 годин, та суміш кип'ятять із зворотним холодильником близько 18 годин. Суміш фільтрують крізь Целіт і осад на фільтрі промивають етилацетатом. Об'єднаний фільтрат концентрують під вакуумом і залишок кристалізують з гексану з одержанням цільової метоксиметильної сполуки (viii), яку зображено вище.



55 Під аргоном 31,6г Продукту (viii) Прикладу 3, Стадія (8) (див. вище) розчиняють в 250мл теплого безводного етилацетату.

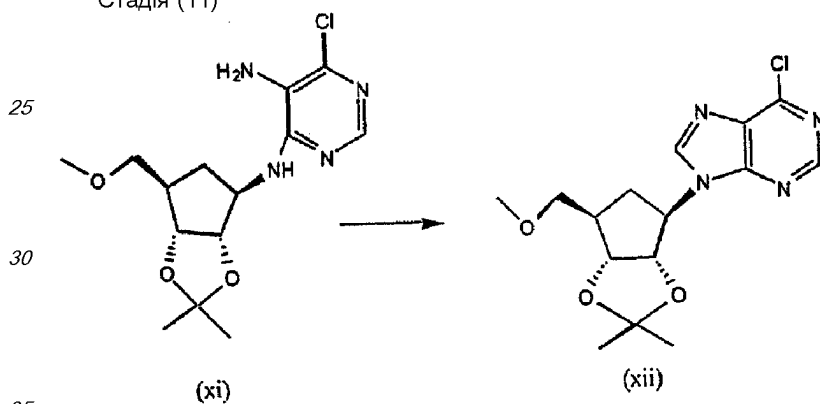
60 Розчин охолоджують на водяній бані і крізь розчин протягом близько 6 хвилин пропускають газоподібний хлористий водень. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом близько 3 годин, потім концентрують у вакуумі з одержанням цільового аміну хлоргідрату (ix), який зображено вище.

65 Стадія (10)



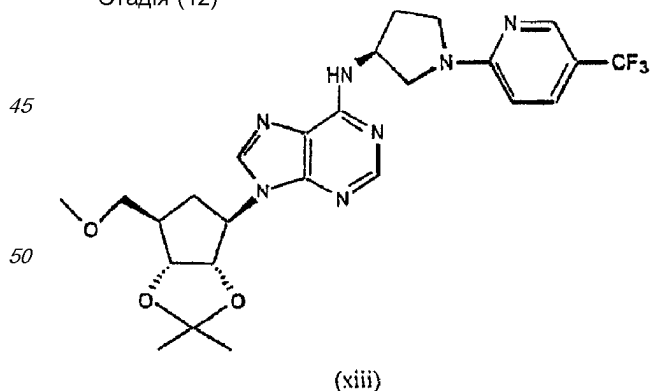
15 24,2г Продукту (ix) Прикладу 3, Стадія (9) {див. вище} і 42,8г бікарбонату натрію об'єднують в 100мл н-бутанолу під аргонем і додають 20,1г 5-аміно-4,6-дихлорпіримідину. Суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом близько 20 годин, потім концентрують у вакуумі. Залишок розподіляється між етилацетатом і водою, та етилацетатний шар промивають розсолем, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі. Залишок в 30% етилацетаті в гексані пропускають через велику промивальну флеш-колонку з силікагелем, та колонку промивають сумішшю 50% етилацетат/гексан, а об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі з одержанням піримідиніламіно-циклопентану (xi), який зображено вище.

20 Стадія (11)



35 26,7г Продукту (xi) Прикладу 3, Стадія (10) (див. вище) змішують з 125мл н-бутилацетату під аргонем. Додають 33,5г формамідинацетату і суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником протягом близько 3 годин, аж доки тонкошарова хроматографія не покаже закінчення реакції. Суміш охолоджують, поділяють між етилацетатом і розсолем, та етилацетатний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 30 - 50% етилацетатом у гексані з одержанням хлорпуринового продукту (xii), який зображено вище.

40 Стадія (12)



55 7,75г (22,9ммоль) Продукту (xii) Прикладу 3, Стадія (11) (див. вище) і 6,35г (27,4ммоль) 2-[(3S)-3-амінопіролідін-1-іл]-5-трифторметилпіридину з'єднують в 20мл метанолу і додають 6,33мл триетиламіну. Суміш нагрівають в запечатаній посудині при 105°C близько 4 годин. Суміш охолоджують, випарюють у вакуумі, поділяють між метиленхлоридом і розчином натрію бікарбонату. Органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі та залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 4% метанолом у метиленхлориді з одержанням показаного вище продукту (xiii).

60 Стадія (13) 10,81г (20,3ммоль) Продукту (xiii) Прикладу 3, Стадія (12) (див. вище) змішують з 90мл трифторацетату і 10мл води, суміш перемішують при кімнатній температурі близько 30 хвилин. TFA випарюють при глибокому вакуумі, а залишок поділяють між метиленхлоридом і розчином бікарбонату натрію. Розчин метиленхлориду промивають розчином бікарбонату натрію, розсолем, додають ізопропіловий спирт, та розчин

висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі, залишок піддають флеш-хроматографії з елюцією 5 - 10% метанолом у метиленхлориді. Відповідні фракції збирають, концентрують, залишок кристалізують з ацетонітрилу з одержанням (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діолу, т.пл. 166 - 168°C.

ПРИКЛАД 4

Одержання

(2R,3S,4R,5R)-

2-гідроксипіридин-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл] тетрагідрофуран-3,4- діолу

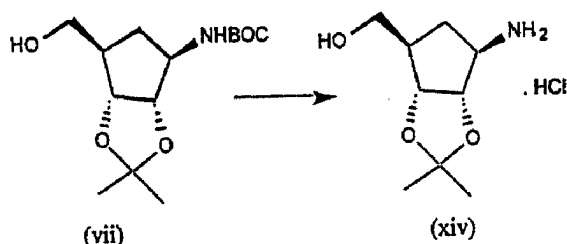
267мг 2-[(3R)-3-Амінопіролідин-1-іл]-5-трифторметилпіридину, 33 мг 6-хлорпуририбозиду, 233мг триетиламіну та 0,5мл етанолу змішують і нагрівають в закупореній посудині при 100°C близько 5 годин. Суміш охолоджують, поділяють між метиленхлоридом (з доданням деякої кількості ізопропілового спирту) та бікарбонатом натрію. Органічний шар промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, випарюють і залишок очищають флеш-хроматографією з елюцією 5% метанолом у метиленхлориді з одержанням (2R,3S,4R,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діолу в формі напівгідрату, т.пл. 166 - 170°C.

ПРИКЛАД 5

Одержання (1R, 2s, 3R, 5R) -5-(-[6-[1-(5-трифторлвтилфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксипіридинциклопентан-1,2- діолу

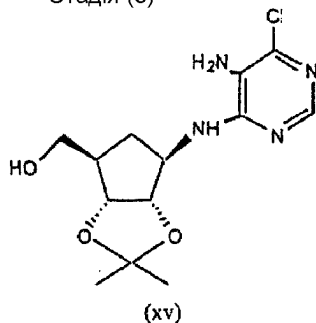
Стадія (1) 1,00г (11,6ммоль) 3(S)-(-)-3-Амінопіролідину, 1,35мл (9,66ммоль) 4-бромбензотрифториду, 2,69г {29ммоль) трет-бутоксиду натрію і 1,01г (1,16ммоль) PdCl₂ (P[о-толіл]₃)₂ (отриманого відповідно до US патенту № 4196135, що згадується тут як посилання) змішують в 30мл толуолу, та суміш нагрівають в закупореній посудині при 100°C близько 40 годин. Суміш охолоджують, фільтрують, випарюють у вакуумі і очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю метиленхлорид/етанол (від 10 : 1 до 7 : 1) з одержанням 1-(4-трифторметил)феніл-(3S)піролідин-3-іл-аміну.

Стадія (2)



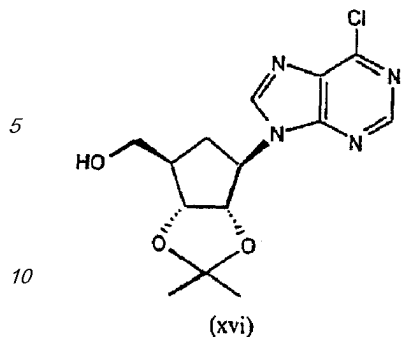
Розчин, що складається з 24,7мл (0,61моль) метанолу і 50мл етилацетату, охолоджують до 0°C під аргоном. 43,3мл (0,61моль) ацетилхлориду додають краплями і розчину дають сягнути кімнатної температури впродовж близько 45 хвилин. Цей розчин знову охолоджують на льоді та додають 50,0г N-Boc-1-аміно-2,3-диметилендіокси-4-гідроксиметилциклопентану (vii) в 100мл етилацетату протягом приблизно 45 хвилин. Розчину дають нагрітися до кімнатної температури, потім випарюють у вакуумі з одержанням цільового амінігдрохлориду (xiv), який зображено вище,

Стадія (3)



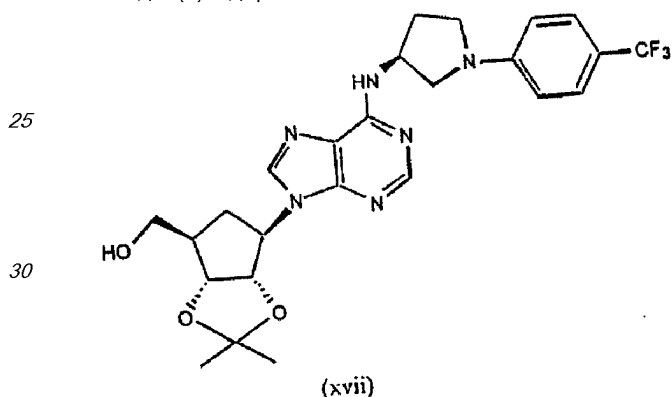
38,9г Продукту (xiv) Прикладу 5, Стадія (2) (див. вище) і 73г бікарбонату натрію з'єднують в 150мл н-бутанолу під аргоном і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом близько 30 хвилин. Додають 34,2г 5-аміно-4,6-дихлорпіримідину та суміш перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником приблизно 19 годин. Суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять в етилацетат і воду. Водний шар екстрагують етилацетатом і об'єднану органічну фазу промивають розсолем, фільтрують, концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи градієнтом від 30% До 100% етилацетату у гексані з одержанням цільового заміщеного хлорпіримідину (xN), який зображено вище.

Стадія (4) Одержання



37,9г Продукту (xv) Прикладу 5, Стадія (3) (див. вище) і 25,1г формамідинацетату змішують в 250мл н-бутилацетату, суміш нагрівають до кип'ятіння із зворотним холодильником під аргонем приблизно 2 години, додаючи ще 12,5г формамідинацетату за близько 1 годину, і ще 10г за близько 1,5 години. Суміш охолоджують, розподіляють між етилацетатом і розсолем, розсіл екстрагують 3-ма порціями етилацетату і об'єднану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють у вакуумі. Залишок очищають кристалізацією з суміші етилацетат/гексан з одержанням названого вище хлорпурину (xvi). Залишок з концентрату маткового розчину може бути очищений флеш-хроматографією з елюцією від 80% до 100% етилацетату у гексані для збільшення виходу.

Стадія (5) Одержання

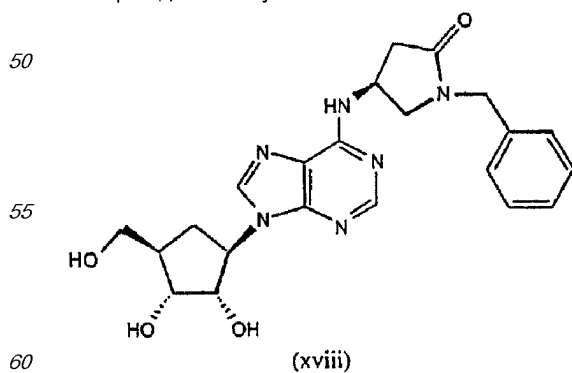


0,225г (0,693ммоль) Продукту (xvi) Прикладу 5, Стадія (4) (див. вище), 0,239г (1,04ммоль) 1-(4-трифторметил)-феніл-(33) -піролідін-3-іламіну з Стадії (1) (див. вище), і 0,582г (6,93ммоль) бікарбонату натрію змішують в 20мл етанолу і нагрівають до кипіння із зворотним холодильником приблизно 60 годин. Суміш фільтрують, концентрують у вакуумі і залишок очищають флеш-хроматографією з елюцією градієнтом метиленхлорид/етанол, 30 : 1 до 10 : 1, з одержанням піролідініламіну (xvii), який зображено вище.

Стадія (6) 0,234г Продукту Прикладу 5, Стадія (5) (див. вище), розчиняють в 10мл трифтороцтової кислоти і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин випарюють у вакуумі, а залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю метиленхлорид/етилацетат (10 : 1) з одержанням (1R,2S,3R,5R)-5-([6-[1-(5-трифторметилфеніл)-піролідін-3(S)-іламіну]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1, 2-діолу, т.пл. 111 - 114°C.

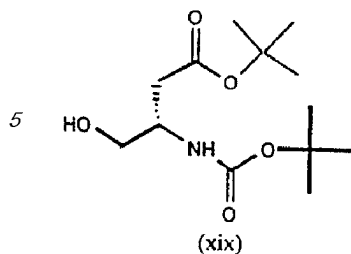
ПРИКЛАД 6

Одержання 4(S)-1-бензил-4-[9-(2,3-діаідрокси-4-аідрохсилетилціклопентил)- 9H-пурин-6 -ілаліно]-піролідін-2 -ону



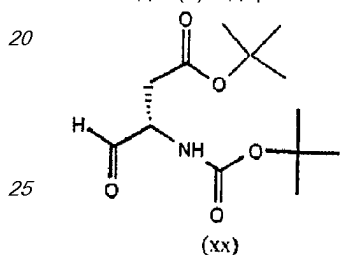
Стадія (1) Одержання

65



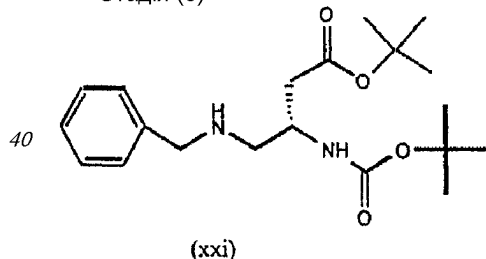
10 7,1г (24,5 ммоль) p-t-бутилового ефіру N-t-BOO-L- аспарагінової кислоти розчиняють в 120мл тетрагідрофурану. Розчин охолоджують до 0°C і додають 2,73г (27ммоль) триетиламіну, потім 2,66г (24,5ммоль) етилхлорформіату. Розчин перемішують приблизно 30 хвилин і додають розчин 3,71г (98,2ммоль) боргідриду натрію у воді. Суміш перемішують при кімнатній температурі близько 17 годин, концентрують у вакуумі і залишок розбавляють етилацетатом, органічний шар промивають 1Н соляною кислотою, 10% карбонатом натрію, розсоллом, потім висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі, очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи від 30% до 50% етилацетату в гексані з одержанням 3(S)-t-бутил-3-BOC-аміно-4-гідрокси-n-бутаноату (xix).

15 Стадія (2) Одержання



30 Розчин 0,73г диметил сульфоксиду в 9мл метиленхлориду охолоджують до 70°C і краплями додають 31мл 2М розчину оксаліл хлориду у метиленхлориді. Розчин перемішують близько 15 хвилин і додають розчин 0,85г 3(S)-t-бутил-3-BOC-аміно-4-гідрокси-n-бутаноату (xix) в 5мл метиленхлориду. Після перемішування протягом близько 45 хвилин додають 1,88г триетиламіну. Розчину дають нагрітися до кімнатної температури, перемішують приблизно 30 хвилин, потім розбавляють етилацетатом. Розчин промивають 1Н соляною кислотою, 10% карбонатом натрію, розсоллом, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі з одержанням 3(S)-t-бутил-3-BOC-аміно-4-оксо-n-бутаноату (xx).

35 Стадія (3)



50 Продукт (xx) Прикладу 6, Стадія (2) (див. вище) розчиняють в 9мл метанолу і (додають) 1,34г хлоргідрату бензиламіну, потім 0,94г триетиламіну, потім 200мг 3 А молекулярних сит. Розчин перемішують близько 45 хвилин та додають розчин 0,23г хлориду цинка і 0,22г ціаноборгідриду натрію в 5мл метанолу. Розчин перемішують близько 4 годин, додають 2мл 1Н гідроксиду натрію, потім 10мл води, суміш концентрують до половини об'єму і екстрагують етилацетатом. Розчин етилацетату промивають 10% розчином карбонату натрію, розсоллом, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі, залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи від 30% до 40% етилацетату у гексані, з одержанням бензиламіну (xxi), який зображено вище.

55 Стадія (4) 0,90г Продукту Прикладу 6, Стадія (3) (див. вище) розчиняють в 12мл суміші толуол/оцтова кислота (10 : 1) і розчин кип'ячать із зворотним холодильником близько 1,5 годин. Суміш концентрують у вакуумі, а залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 25% - 35% етилацетатом у метиленхлориді з одержанням 1-бензил-4(S)-BOC-аміно-2-піролідину.

60 Стадія (5) 0,64г Продукту Прикладу 6, Стадія (4) (див. вище) розчиняють в 20мл етилацетату і розчин охолоджують до 0°C. Протягом 5 хвилин через розчин пропускають газоподібний хлористий водень і суміш перемішують при кімнатній температурі близько 18 годин. До суміші додають ефір, осад, що випав, збирають фільтруванням і одержують хлоргідрат 1-бензил-4(S)-аміно-2-піролідину.

65 Стадія (6) 0,33г захищеного хлорпурину Прикладу 5, Стадія (4) (див. вище), 0,26г хлоргідрату 1-бензил-4(S)-аміно-2-піролідину і 0,29 г триетиламіну з'єднують в 10мл етанолу і суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником близько 50 годин. Суміш концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в 20мл 1 Н соляної кислоти і перемішують при кімнатній температурі близько 1 години. Суміш концентрують у вакуумі і залишок очищають препаративною ВЕРХ, елюючи градієнтом ацетонітрилу від 10% до 60% у воді, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти. Відповідні фракції об'єднують, концентрують, а залишок розчиняють в

20мл 1Н соляної кислоти, розчинник випарюють у вакуумі і це повторюють ще 2 рази. Цей залишок розчиняють в метанолі, розчинник випарюють під вакуумом, залишок розтирають на порошок з ефіром, одержуючи 4(S)-1-бензил-4-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9Н-пурин-6-іламіно]піролідін-2-он у формі хлоргідратного тригідрату, т.пл. 100°C (dec).

ПРИКЛАД 7

Одержання (1S,2R,3R,5R)-3-адроксилетил-5-(-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідін-3-іламіно]-іл]циклопентан-1, 2-діолу

Стадія (1) 4-нітрофенол {1,0г,7,19ммоль} і триетиламін (3мл, 21,6ммоль) розчиняли разом у безводному метиленхлориді (10мл) і розчин охолоджували до -15°C. Додають ангідрид трифторметансульфокислоти (1,81мл,10,8ммоль) і суміш перемішують при -15°C приблизно 30 хвилин. Суміш розбавляють метиленхлоридом, промивають розчином бікарбонату натрію і розсоллом, органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи метиленхлоридом з одержанням 4-нітрофенілтрифторметансульфонату у вигляді твердого продукту світло-жовтого кольору.

Стадія (2) 3(S)-Аміно-1-бензилпіролідін (3,0г,17,0ммоль) і триетиламін (2,50мл,17,9ммоль) розчиняють разом в безводному метанолі (17мл) під азотом і краплями додають етилтрифторацетат (2,53мл, 21,3ммоль). Розчин перемішують близько 18 годин, випарюють у вакуумі і залишок переносять в метиленхлорид. Розчин промивають розчином бікарбонату натрію, розсоллом, висушують над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують у вакуумі з одержанням 1-бензил-3(S)-трифторацетиламінопіролідину.

Стадія (3) 1-Бензил-3(S)-трифторацетиламінопіролідін (4,59г, 16,7ммоль) розчиняють під азотом в безводному метанолі (50мл) і додають ди-трет-бутилдикарбонат (3,68г, 16,7ммоль) і 10% паладію на вугіллі {0,90 г}. Суміш потім перемішують під воднем при атмосферному тиску близько 5 годин. Суміш фільтрують крізь Целіт®, промиваючи метанолом, фільтрат випарюють у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи 5% метанолом у метиленхлориді з одержанням 1-BOC-3(S)-трифторацетиламінопіролідину.

Стадія (4) 1-BOC-3(S)-трифторацетиламінопіролідін (4г) розчиняють у метиленхлориді (130мл) і додають трифтороцтову кислоту (19мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі близько години, потім концентрують у вакуумі. Залишок поділяється між метиленхлоридом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари поділяються і водний розчин екстрагують етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють у вакуумі з одержанням 3(S)-трифторацетиламінопіролідину.

Стадія (5) 4-Нітрофенілтрифторметансульфонат (0,423г, 1,56ммоль) разом з триетиламіном (0,217мл, 1,56ммоль) розчиняють у безводному ацетонітрилі (15мл) та додають 3(S)-трифторацетиламінопіролідін (0,852г,4,68ммоль), суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником близько 18 годин. Суміш охолоджують, концентрують у вакуумі і очищають залишок флеш-хроматографією, елюючи градієнтом від 25% до 50% етилацетату у гексані з одержанням 1-(4-нітро)феніл-3(S)-трифторацетиламінопіролідину.

Стадія (6) 1-(4-Нітрофеніл-3(S)-трифторацетиламінопіролідін (0,334г, 1,10ммоль) змішують з насиченим розчином карбонату калію в суміші метанол/вода (2 : 3) (20мл) і суміш нагрівають при 55°C близько 2 годин, потім при кімнатній температурі близько 18 годин. Суміш концентрують у вакуумі та залишок переносять у воду (10мл). Водний розчин екстрагують етилацетатом і органічний шар висушують над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють у вакуумі з одержанням 3(S)-аміно-1-(4-нітро)фенілпіролідину.

Стадія (7) Використовуючи, в основному, процедури Прикладу 3, Стадії 12 та 13, і Прикладу 5, Стадії 5 та 6, з 3(S)-аміно-1-(4-нітро)фенілпіролідину одержують (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-(-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідін-3-іламіно]-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 119 - 120°C.

Використовуючи, в основному, методи, які показано на Реакційних Схемах і в Прикладах, що їх описано вище, з відповідних вихідних речовин одержують такі сполуки: (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 154 - 156°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 153 - 156°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 187 - 190°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 153 - 154°C;

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)-піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 230 - 232°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(5'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']-біпіридиніл-3-іл)-іл]-тетрагідрофуран-3, 4-діол, т.пл. 113 - 166°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(фенілпіролідін-3(S)-іламіно)-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, (2R,3R,4S/5R)-2-гідроксиметил-5-[6-(1-піридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 193 - 195°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 121 - 124°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 164 - 166°C;

(2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-тіофен-2-іл)піридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-іл]-тетрагідрофуран-3, 4-діол, т.пл. 190 - 192°C;

- (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-метилмеркаптопіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 231 - 233°C;
- 5 (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 251 - 253°C;
- (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 154 - 156°C;
- (2R,3R,4S,5R)-2-гідроксиметил-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 130°C (розкл.);
- 10 (2R,3R,4S,5R)-2-метоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол, т.пл. 198 - 200°C;
- (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан карбонової кислоти етиламід, т.пл. 135 - 138°C;
- (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 126-128°C;
- 15 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3S)-піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діолу дигідрохлорид, т.пл. 160°C (розкл.);
- (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 175 - 177°C;
- 20 (1S,2R,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-((3R)-піролідин-3-іламіно)-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 166°C (розкл.);
- (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 110 - 111°C.
- хлоргідрат
- 25 4(R)-1-бензил-4-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-2-ону, т.пл. 110°C (розкл.);
- (1R,2S,3R,5R)-5-метил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 114 - 116°C;
- (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 169 - 171°C;
- 30 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 118 - 121°C;
- (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 135 - 137°C;
- 35 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(піридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 110 - 112°C;
- (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(хінолін-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 135 - 138°C;
- 40 (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-S-(4-нітрофеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол;
- (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4,5-бістрифторпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 123 - 126°C;
- (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(феніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 97 - 99°C;
- 45 4-[3(S)-[9-(2,3-дигідрокси-4-гідроксиметилциклопентил)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-1-іл]бензонітрил, т.пл. 140°C;
- (1R,2S,3R,5R)-3-гідроксиметил-5-[6-[1-(ізохінолін-1-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 119 - 122°C;
- 50 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-бромхінолін-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол;
- (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол;
- (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 140 - 143°C;
- 55 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 180 - 182°C;
- (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 125 - 127°C;
- (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол;
- 60 (1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол;
- (1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(6-метоксипіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 118 - 120°C;
- 65 (1R,2S,3R,5R)-3-ізопропоксиметил-5-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 157 - 158°C;

(1R,2S,3R,5R) 3-ізопропоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3

(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол, т.пл. 160 - 161°C;

(1R,2S,3R,5R)-5-(-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопента

н-1,2-діол, т.пл. 122 - 124°C;

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролі дин-3(S)-іламіно]

-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 110 - 111°C;

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,

2-діол, т.пл. 110 - 112°C;

(1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]циклопентан-

1,2-діол, т.пл. 128°C;

(1R,2S,SR,5R) -5-(-[6-[1-(4-хлорфеніл) піролідін-3 (S)

-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол, т.пл. 122 - 125°C;

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

т.пл. 127 - 130°C;

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідін-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-3-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол

, т.пл. 131 - 133°C;

(1R,2S,3R,5R)-3-метоксиметил-5-[6-[1-фенілпіролідін-3(S)-іламіно] -пурин- 9-іл] циклопентан- 1, 2-діол,

т.пл. 106°C;

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-бензил-піролідін-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

т.пл. 100 - 102°C;

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензил-піролідін-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

т.пл. 95-96°C;

(S)-втор-бутиламід

(1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідін-3-іламіно]-пурин-9-іл]цикло-пентанк

арбонової кислоти, т.пл. 215°C (розкл.); і

(R)-втор-бутиламід

(1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-три-фторметилпіридин-2-іл)піролідін-3-іламіно]-пурин-9-іл]цикло-пентан

карбонової кислоти, т.пл. 206-212°C (розкл.).

30 Сполуки цього винаходу придатні як гіпотензивні засоби при лікуванні гіпертонії; вони також збільшують просвіт кровоносних судин і, відповідно, є корисними при лікуванні ішемічної хвороби серця; вони також діють як кардіопротектори, придатні для запобігання або зменшення ураження міокарда, що веде до ішемії серця; і вони також діють як антиліполітичні агенти, придатні для лікування гіперліпідемії і гіперхолестеринемії.

35 Сполуки, які включено до обсягу даного винаходу, виявляють активність у стандартних аналізах A_1/A_2 рецепторного зв'язування при визначенні активності аденазинрецепторного агоніста у ссавців. Деякі методи випробувань, що використовують при визначенні спорідненості зв'язування рецептором заявлених сполук, описуються нижче.

А. Визначення *in vitro* спорідненості зв'язування аденозиново рецептора

40 Спорідненість зв'язування A_1 Рецептора визначалась конкурентним дослідженням, оснований на лигандному витисканні 3H -ЧА (циклогексиладенозин) [Research Biochemicals Inc., Natick, Mass] з рецептора із використанням мембран препарату з мозку щура, згідно з способом R.F. Bruns et al., *Moï. Pharmacol.*, 29:331 (1986). Неспецифічне зв'язування визначали у присутності 1 мМ т, що ґрунтується на лигандному витисканні з рецептора 3H -CGS 21680, відомого агоніста на основі аденозину, специфічного до A_1 рецептора, з використанням мембран з смугастого тіла мозку щура. Неспецифічне зв'язування визначали у присутності 20

45 мМ 2-хлораденозину.

50 Дослідження проводили у скляних пробірках для випробувань у двох повторностях при 25°C. Як тільки додавалися мембрани, пробірки струшували та інкубували їх при 25°C протягом 60 хвилин (дослідження A_1) або 20 хвилин (дослідження: A_2) на роторній качалці. Пробірки із зразками струшували в середині інкубаційного періоду часу і ближче до кінця інкубації. Тести закінчувались швидким фільтруванням крізь 2,4 см GF/B фільтри з використанням колектора клітин Brandel'a. Пробірки із зразками тричі промивали холодним 50 мМ трис-НСІ (рН 7,7 або 7,4) з подальшим фільтруванням, що закінчувалось протягом 15 секунд. Вологі фільтри приміщували у скляні ампули для підрахування радіоактивності, заповнені 10 мл Аквазолу II (New England Nuclear). Ампули струшували всю ніч у роторному шейкері та приміщували у рідинний сцинтиляційний

55 сполука цього винаходу витісняла радіоактивномічений стандартний зразок, одержували з використанням комп'ютерної програми, що дає графічні зображення. (RS/1, Bolt, Beranek and Newman, Boston, MA).

Спорідненість зв'язування A_1 рецептора визначали також з використанням препарату мембран епідидимальної жирової тканини щура.

60 Приготування зразка мембран: Епідидимальну жирову тканину щура гомогенізують у буфері, що містить 0,25M сахарози, 10мМ Триса, 2 мМ ЕДТА, 0,1М фенілметилсульфонілфториду і 1мг/мл Лейпептину (200 мг сирої тканини за вагою на 1мл буфера). Цей гомогенат приміщують у 50мл центрифужні пробірки і центрифугують при 1000g (3000 RPM) протягом 1 хвилини, проміжний супернатант вилучають і центрифугують при 38 000 g 15 хвилин. Осад ресуспендують в основному буфері аналізу (50мМ Трис і 1 мМ ЕДТА) (300мг тканини за первисною вагою/мл осочного буфера аналізу), і до суспензії додають 2 цл/мл розчину аденозиндезамінази (10мг/мл), суспензію інкубують 30 хвилин при 37°C. Суспензію центрифугують при 38 000 g 10 хвилин, осад один раз

65 промивають 20 мл основного буфера аналізу, ресуспендують в цьому ж буфері (1,2г ваги вихідної сирий

тканини/мл буферу).

Аналіз і облік радіоактивності: Пробірки готують так:

5 Загальні (для обліку загального зв'язування) пробірки, 100Мл суспензії мембран (що її приготовано, як описано вище), 50Мл розчину ³H-циклогексиладенозину (який приготовано розведенням розчину з приблизно 1 мКюри/мл із специфічною активністю приблизно 29,9 Кюри/ммоль буфером аналізу до 100нМ, тут і далі "ЦГА розчин")/ 350Мл буфера аналізу; Пробірки для неспецифічного зв'язування, 100Мл мембран суспензії, 50Мл ЦГА розчину, 50Мл 100ММ 2-хлораденозину в буфері аналізу, 300Мл буферу аналізу; Пробірки для зразків, що досліджуються, 100Мл мембранної суспензії, 50Мл ЦГА розчину, 50 μ л розчину випробуваної сполуки (який

10 можна приготувати серійним розведенням розчину (ДМСО в буфері аналізу), 300 μ л буферу аналізу, пробірки Бланка, 50 μ л ЦГА розчину, 450 μ л буферу аналізу. Кожну пробірку струшують 10сек, інкубують при 23°C дві години та фільтрують, використовуючи фільтраційну комірку Brandel'a, використовуючи Ватманівський GF/B фільтрувальний папір, промиваючи двічі по 5мл 50ММ Трисом. Фільтрувальні диски приміщують в 7мл ампули для підрахунку радіоактивності, які потім заповнюють приблизно 5 мл готовою безпечною сцинтиляційною

15 сумішшю та підраховують рівень радіоактивності.

В. Визначення In vitro вазорелаксації у виділених вінцевих артеріях серця свині

Вінцеві артерії серця свині отримували з місцевої бойні, акуратно розсікали й очищали від жиру, крові та тканини, що поприростала. Нарізали кільця приблизно 2 - 3мм завширшки і перенесли їх у ванночки, що мають водяні рубашки (10мл), заповнені теплим (37°C) оксигенованим (O₂/CO₂ : 95%/5%) буфером Кребса-Хенселіта і які мають L-подібні крюки між стержнями з нержавіючої сталі та силовий перетворювач. Склад буферу Кребса такий (мМ) NaCl, 118; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,2; KH₂PO₄, 1,2; NaHCO₃, 25,0; і глюкоза, 10,0. Кільця утримували в рівновазі протягом 90 хвилин з частими змінами буферу при напрузі спокою 5г. Для того, щоб гарантувати оптимальне підвищення тиску, артеріальні кільця заздалегідь заливали двічі 36мМ KCl і один раз 10рМ PGF_{2a}, перед витримуванням з 3ММ PGF_{2a}. Коли ізометричний тиск сягав сталого рівня, у ванночки

25 додавали аккумулятивні кількості аналогів аденозину, що стосуються даного винаходу (як правило від 1мМ до 100ММ, на половину ванни). За 100% приймали величину тиску, що досягалась при 3ММ PGF_{2a}; всі інші величини виражали у відсотках від цього максимального значення. Значення IC₅₀ релаксації, тобто концентрація, при якій заявлена сполука викликала 50% зменшення тиску, визначали за допомогою зазначеної вище комп'ютерної програми лінійної графіки.

30 С. Визначення in vivo середнього артеріального кров'яного тиску (САТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) у анестезованого щура з нормальним тиском і щура із спонтанною гіпертонією

1. Анестезований щур

Щурів з нормальним тиском анестезували фенобарбіталом натрію (50мг/кг) внутрішньочеревне і приміщували на нагрітій хірургічній стіл. У стегову артерію з венозним малюнком, що просвічує, вводили

35 артеріальні катетери для забезпечення вимірювання артеріального тиску і полегшення введення досліджуваних сполук. Тваринам дали 10 хвилин, щоб прийти до тями після хірургічного втручання. Безупинно вимірювався і реєструвався артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень визначали, використовуючи пульсові коливання кров'яного тиску для пускання в дію кардіотахометра. Після того, як встановили і зареєстрували вихідні параметри, внутрішньовенно стали вводити зростаючі дози (1, 3, 10, 30, 100, 300 і 1000Мг/кг) сполук даного

40 аналогу аденозину. Кожному щуру вводили лише одну сполуку. Здатність сполук знижувати частоту серцевих скорочень і середній кров'яний тиск оцінювали в результаті визначення дози засобу, необхідної для пониження частоти серцевих скорочень або артеріального тиску на 25% (ED₂₅).

2. Щур з спонтанною гіпертонією (СГЩ)

45 Активність сполук даного винаходу, введених перорально, досліджувалася на притомних щурах з спонтанною гіпертонією. Щурів анестезували пентабарболом натрію (50мг/кг внутрішньочеревне). Дистанційний перетворювач вживляли щурам срединною лапаротомією черевної порожнини. Канюлю перетворювача вставили в аорту черевної порожнини для забезпечення безпосереднього вимірювання артеріального тиску у притомних щурів (СГЩ). Перетворювач прикріпили до черевної стінки. Після відновлення

50 після операції (мінімум сім днів) СГЩ були приміщені на пластину ресивера і активували перетворювач/передавач. Систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск і частоту скорочень серця реєстрували впродовж 1,5 годин у притомних незафіксованих щурів для того, щоб визначити усталені значення. Кожен щур потім одержував єдину дозу, однак з заявлених сполук, що досліджувалися, або наповнювача, і зміни артеріального тиску й серцевого ритму знімались і реєструвалися протягом 20 годин.

55 Коли надходження крові у серці порушувалося на невеликі проміжки часу (від 2 до 5 хвилин) з подальшим відновленням струму крові (реперфузією), це зберігало серце від розвитку ішемії при перериванні струму крові на більш тривалі періоди часу (наприклад, 30 хвилин).

D. Визначення частоти серцевих скорочень in vitro Передсердя, видалене у щура

60 Самців щурів породи Sprague-Dawley анестезують за допомогою Ketamine/Rompun і швидко вирізають серця, приміщують їх у теплий, насичений киснем (95 O₂/5% CO₂) буфер Кребса-Хенселіта, що має такий склад (мМ) : NaCl 118; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; NaHCO₃ 25,0 і глюкоза, 10,0 (pH 7,4). Праві передсердя, що спонтанно пульсують, розрізають і суспендують у ваннах з водяними рубашками, за допомогою сіток з нержавіючої сталі. Тканину передсердь врівноважують протягом 60 хвилин при напрузі спокою в 2г із зміною буферу кожні 5 хвилин протягом перших 15 хвилин, потім з 15-хвилинним інтервалом. Сполуки цього винаходу,

65 які треба досліджувати, додають кумулятивно у ванночки і частоту серцевих скорочень визначають за допомогою Grass® Model 7D поліграфа.

Заявлені сполуки виявляють активність у випробуваннях, що використовуються для визначення здатності сполук імітувати кардіопротективну активність щодо покращення стану серцевого м'язу. Методики деяких випробувань, що є корисними для визначення кардіопротективної активності сполук цього винаходу, описуються нижче.

Е. Визначення кардіопротективної активності на щурах

1. Загальні методи хірургічної підготовки

Дорослих щурів породи Sprague-Dawley анастезують Інактином (100мг/кг внутрішньочеревне). Трахею інтубують і примусову вентиляцію забезпечують через невеликий респіратор для тварин. У стегнову вену і артерію приміщують катетери для введення досліджуваних сполук цього винаходу і, відповідно, вимірювання кров'яного тиску. Роблять розріз на лівому боці грудної клітини через грудні м'язи і м'язи відтягують, щоб вивільнити чверть межреберного простору. Грудну порожнину розтинають і оголяють серце. Proline нитку завдовжки 4 - 0 прокладають через венурикулярну стінку поблизу від лівої головної коронарної артерії і використовують для переривання кровотока через коронарну артерію, затягаючи ковзкий вузол. На поверхні серця приміщують зонд Доплера (засіб для оцінки кровообігу), який коливається кровотоком, щоб пересвідчитися, що коронарну артерію визначено правильно. Катетер також приміщують у лівий шлуночок для того, щоб контролювати роботу лівого шлуночка під час експерименту.

2. Попередні заходи для збереження стану серця і методики теста

Для збереження серця коронарну артерію перекивають (кровоток припиняється) на дві хвилини. Потім послаблюють ковзкий вузол, щоб відновити кровоток (реперфузія) на період трьох хвилин. Цю процедуру оклюзії/реперфузії повторюють двічі. За п'ять хвилин після завершення заключної процедури по збереженню серця артерію знову перекинули на 30 хвилин з подальшим реперфузуванням протягом трьох годин. При випробуванні сполуки даного винаходу, окрім виконання операцій оклюзії/реперфузії, вводилася названа сполука за 30 хвилин до 30-хвилинного періоду оклюзії. Наприкінці тригодинного періоду реперфузії артерію реоклюдують і в катетер лівого шлуночка вводять 1мл вільного Блакитного барвника, зупиняють серце внутрішньовенним введенням хлориду калію. Ця процедура дозволяє барвнику перфузувати у ділянки серця, що перебувають у здоровому стані, тоді як частина серця, яку було піддано ішемії, не вбирає барвник (вона являє собою так звану "ділянку підвищеного ризику"). Серце швидко витягають для дослідження ширини інфаркту. Зону інфаркту визначають в результаті тонкошарового розрізання серця від верхівки до основи на 4 або 5 зрізів завтовшки 1 - 2мм. Зрізи інкубують в 1% розчині трифенілтетразолію протягом 15 хвилин. Цей барвник реагує з життєздатною тканиною і забарвлює її в цеглочервоний колір. Тканини, яку було піддано ішемії, не забарвлюється барвником і залишається тускло-білою. Зрізи тканини приміщують у відеопристрій для аналізу зображень, і інфаркти визначають при вивченні проєкцій на площину. Оцінюють вплив сполуки, що стосується винаходу, на розміри інфаркту міокарда та на його основи кількісно визначають величину кардіопротективної активності. Результати подають у відсотках від ділянки ризику, що піддалася інфаркту.

Сполуки цього винаходу виявляють активність у випробуваннях, що проводяться для визначення здатності сполук інгібувати розщеплення жирів (ліполіз). Методики деяких випробувань, що є придатними для визначення актиліполітичної активності заявлених сполук, описуються нижче.

Ф. Визначення антиліполітичної активності на жирових клітинах (адипоцитах) щура

1. Виділення адипоцитів з епідидимальних скупчень жирової тканини

З анестезованих щурів витягають жирову тканину і двічі прополіскують в інкубаційному середовищі (2,09г бікарбонату натрію і 0,04г ЕДТА, динатрієвої солі, в 1л буфера Кребса). Від кожного щура (300 - 500г) одержують приблизно 4мл жирової тканини. Жирову тканину (35мл) ріжуть ножицями на маленькі шматочки і промивають в інкубаційному середовищі (50мл) . Суміш вливають у шприц об'ємом 50мл, до якого замість голки приєднують короткий шматочок трубки з затискачем. Водна фаза може дренувати. Друге промивання інкубаційним середовищем здійснюють через шприц. Тканину додають до 50мл розчину колагенази (колагеназа (90мг), бичачий сироватковий альбумін (БСА) (500мг) і 0,1М розчину хлориду кальцію (1мл) в інкубаційному середовищі (50мл) в 1-літровій колбі. Суміш струшують при температурі доквілля 37°C впродовж приблизно 60 хвилин в атмосфері 95% кисню на 5% вуглекислого газу, щоб викликати засвоєння тканини. Дисперсні клітини збирають фільтруванням через 2 шари марлі в 100мл пластмасову склянку. Клітинні агрегації, що не порозпадались, які залишились на марлі, промивають ще раз інкубаційним середовищем (20мл) . Клітини у склянці центрифугують в двох пластмасових пробірках протягом 30 хвилин при кімнатній температурі при 300об/хвил. Водний шар відсмоктують знизу пухкого шару жирових клітин, що плавають на поверхні, та відкидають. Адипоцити обережно збирають у 250мл пластмасову склянку, що містить 100мл промивального розчину (1 г БСА на 100мл інкубаційного середовища) . Після обережного перемішування повторюють стадію центрифугування. Потім ще раз промивають розчином для промивань. Клітини збирають і вимірюють їх об'єм за допомогою мірного циліндра. Адипоцити розбавляють в два рази за об'ємом буфером аналізу (інкубаційне середовище (120мл), БСА (1,2г) , піровиноградна кислота (13мг)).

2. In vitro дослідження ліполізу

Аналіз виконують в 20мл пластмасових скляних флаконах і сумарний об'єм, що аналізується, становить 4,2мл. Буфер аналізу (2,5мл), розбавлені адипоцити (1,5мл) і розчин випробуваної сполуки (12,3μл) агоніста аденозину (12,3μл, концентрація, що змінюється) інкубують в шейкері в умовах доквілля протягом 15 хвилин, потім починають реакцію з розчином норепінефрину (41,2μл) (10 нМ у розчині носія, що містить воду (100мл), БСА (4мг) і 0,1М ЕДТА (20μл) та аденозиндезаміназою (1μг/мл, 41,2μл). Після 60 хвилин у шейкері реакцію закінчували, приміщуючи флакони на лід. Вміст кожного флакона переносили в скляну пробірку 12 x 75мм та центрифугували при 8 - 10°C при 3600об/хвил протягом 20 хвилин. Щільний ліпідний шар вилучали

відсмоктуванням, а водний шар досліджували на наявність гліцерину (400 μ л проби). Позитивний контроль здійснюють за відсутності будь-якого агоніста аденозину, замінюючи водний розчин, що досліджується.

Антиліполітичну активність аденозину опосередковано через підклас A_1 рецепторів. Селективні агоністи підкласу A_2 рецепторів, такі як CGS 21680, не виявляють антиліполітичної активності. Відповідно, незважаючи на те, що деякі селективні A_1 агоністи можуть не мати бажаної гіпотензивної активності, а A_2 агоністи можуть не бути ефективними антиліполітичними засобами, сполуки цього винаходу, які об'єднують з агоністами, дуже підходять для того, щоб ефективно лікувати обидва фактори ризику, що обговорювалися вище, тобто гіпертонію і гіперліпідемію.

Сполуки цього винаходу як правило можуть вводитися орально або парентерально при лікуванні хворих, що страждають на гіпертонію, ішемічну хворобу серця, або хворих, які потребують кардіопротективної терапії або антиліполітичної терапії. Термін "хворі" в поданому тут смислі означає людину та інших ссавців. Сполуки цього винаходу, більш прийнятне у вигляді солі, можуть готуватися для введення у будь-який узвичаєний спосіб, і до обсягу винаходу включено композиції, що містять принаймні одну сполуку з заявлених відповідно до винаходу, яка використовується у медицині або у ветеринарії. Такі композиції можна скласти у спосіб, що звичайно застосовується, використовуючи один чи кілька фармацевтичних прийнятних носіїв або наповнювачів. Придатні носіїв включають розріджувачі або наповнювачі, стерильне водне середовище і різноманітні нетоксичні органічні розчинники. Композиції можна готувати у вигляді таблеток, капсул, лепішок, пастилок, льодяників, порошків, водних суспензій або розчинів, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів тощо, і вони можуть містити один чи кілька засобів, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, віддушки, забарвлюючі речовини та консерванти, для того, щоб забезпечити фармацевтичну придатність препарату.

Конкретний носій і співвідношення аналогів аденозину та носія визначаються розчинністю і хімічними властивостями сполук, спеціальним способом введення і звичайною фармацевтичною практикою. Наприклад, наповнювачі, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію й дикальційфосфат та різні розпушувачі, такі як крохмаль, альгінова кислота і деякі складні силікати, разом з лібрикантами, такими як стеарат магнію, натрійлаурилсульфат й тальк, можуть використовуватися при виготовленні таблеток. Для капсульних форм лактоза та високомолекулярні поліетиленгліколи входять до числа більш прийнятних фармацевтичних придатних носіїв. При приготуванні водних суспензій для орального використання носієм має бути емульгуювальний або суспендуючий агент. Розріджувачі, наприклад, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та хлороформ, а також їх поєднання можуть використовуватися разом з іншими речовинами. Для парентерального введення можуть використовуватися розчини і суспензії заявлених сполук в кунжутному або арахісовому маслі або водних розчинах пропіленгліколю, так само як і стерильні водні розчини розчинних фармацевтичних прийнятних солей, що їх описано тут. Розчини солей цих сполук особливо підходять для ін'єкційного введення внутрішньом'язово та підшкірно. Водні розчини, що містять ці солі, розчинені в чистій дистильованій воді, придатні для внутрішньовенних ін'єкцій за умови, що їх рН відповідно відрегульовано і що вони містять підходящий буфер, доведені до ізотонічного стану достатньою засоленістю чи глюкозою і простерилізовані термообробкою або мікрофільтрацією.

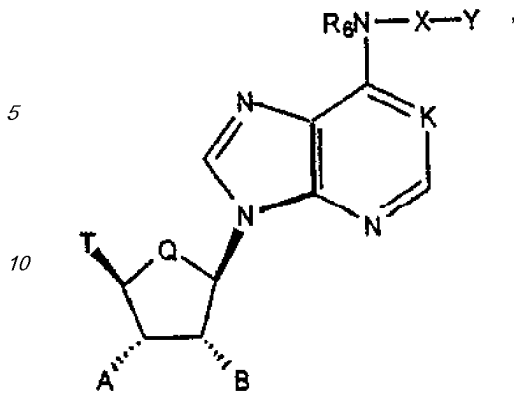
Схема прийому лікарського засобу, що застосовується при втіленні методів цього винаходу, забезпечує максимальний терапевтичний ефект, аж доки не буде досягнуто покращення, а з цього часу мінімальний ефективний рівень, що забезпечує заспокоєння. Таким чином, в цілому дозування є такими, що виявляють лікувальну дію зниженням тиску при гіпертонії, збільшенням коронарного кровотоку при лікуванні ішемічної хвороби серця, виявляють кардіопротективний ефект, тобто забезпечують зменшення ішемічного ураження або розмірів зони інфаркту міокарда, що послідував за ішемією міокарда, або виявляють антиліполітичну дію. Взагалі оральна доза може становити від близько 0,1 до 100 (більш прийнятно в межах від 1 до 10 мг/кг), а внутрішньовенна доза від приблизно 0,01 до приблизно 10 мг/кг (більш прийнятно у межах від 0,1 до 5 мг/кг), необхідно приймати до уваги, звичайно, що при виборі підходящої дози в кожному окремому випадку слід враховувати вагу, загальний стан здоров'я хворого, його вік та інші фактори, що можуть вплинути на реакцію на ліки.

Сполуки цього винаходу можна вводити так часто, як це необхідно для досягнення і підтримання бажаного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть швидко реагувати на відносно великі чи малі дози і їм потрібен невисокий рівень, що підтримує, або взагалі такий не вимагається. З іншого боку, для інших пацієнтів може бути необхідним введення, що підтримує, від приблизно 1 до приблизно 4 разів на день залежно від фізіологічних потреб конкретного пацієнта. Як правило, ліки можна вводити орально від 1 до приблизно 4 разів на день. Припускається, що багатьом хворим буде потрібно не більше ніж приблизно від однієї до двох доз щодня.

Передбачається також, що цей винахід виявиться корисним як дозувальна форма, що ін'єктується, яка може вводитися у випадку граничної необхідності хворому при раптовій гіпертонії або ішемії міокарда або хворому, який потребує кардіопротектування чи антиліполітичної терапії. Таке лікування може йти після внутрішньовенного введення активної сполуки і кількість сполуки, що вводиться такому пацієнту, має бути ефективною для досягнення та підтримання бажаного лікувального результату.

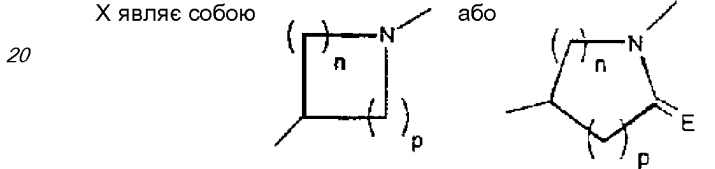
Формула винаходу

1. Сполука формули

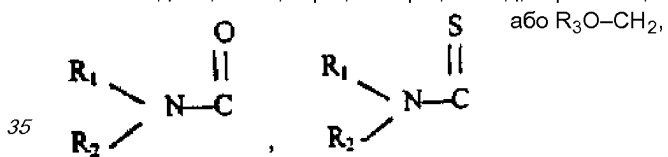


10

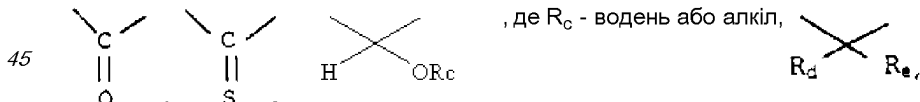
15 де: K - N, N → O або CH;
 Q - CH₂ або O;
 R₆ - водень, алкіл, аліл, 2-метилаліл, 2-бутеніл або циклоалкіл;
 X являє собою



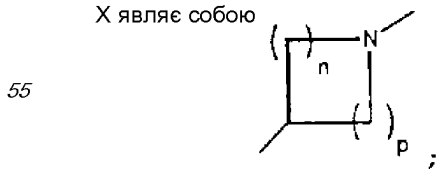
25 де азот в кільці X заміщений Y;
 E - O або S;
 Y - водень, алкіл, аралкіл, заміщений аралкіл, арил, заміщений арил, гетероцикліл, заміщений гетероцикліл, гетероциклілалкіл або заміщений гетероциклілалкіл;
 n та p - незалежно один від одного 0, 1, 2 або 3, за умови, що n + p дорівнює, принаймні, 1;
 30 T - водень, алкіл, ацил, тіоацил, галоїд, карбоксил,



40 R₁, R₂ і R₃ - незалежно H, алкіл або циклоалкіл;
 A - водень, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або OR';
 B - водень, алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або OR'';
 R' та R'' - незалежно водень, алкіл, аралкіл, карбамоїл, алкілкарбамоїл, діалкілкарбамоїл, ацил, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл або, коли A та B є OR' або OR'', відповідно, R' і R'' можуть разом утворювати



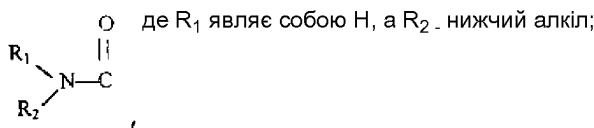
де R_d і R_e - незалежно водень, алкіл або разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, можуть утворювати 1,1-циклоалкільную групу;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 2. Сполука за п. 1, де K являє собою N; T являє собою гідроксиметил або метоксиметил;
 A і B - гідрокси;
 X являє собою



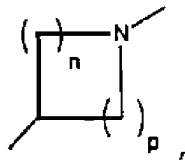
та n + p = 3 або 4; або її фармацевтично прийнятна сіль.
 3. Сполука за п. 2, яка представляє собою:
 60 (2R,3R,4S,5R)-5-гідроксиметил-2-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 (2R,3R,4S,5R)-5-гідроксиметил-2-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,
 65 (2R,3R,4S,5R)-5-гідроксиметил-2-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]тетрагідрофуран-3,4-діол,

,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-(-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан
 -1,2-діол,
 5 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2
 -діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2
 -діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1
 10 ,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-(-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-фенілпіролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 15 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензилпіролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол та
 (1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензилпіролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
 або їх фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 1, де
 Q представляє собою CH_2 ;
 20 K це N ;
 T являє собою



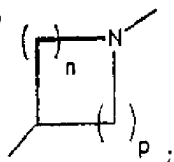
A і B - обидва гідрокси,
 X являє собою



та $n + p = 3$ або 4,
 та її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4, яка являє собою
 етиламід
 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3-іламіно]пурин-9-іл]циклопентанкар
 бонової кислоти,
 1(S)-метилпропіламід
 40 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан
 карбонової кислоти і
 1(R)-метилпропіламід
 (1S,2R,3S,4R)-2,3-дигідрокси-4-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан
 карбонової кислоти,

та її фармацевтично прийнятна сіль.
 6. Сполука за п. 1, де Q являє собою CH_2 ,
 K являє собою N;
 T є гідроксиметилом або метоксиметилом;
 A і B - гідрокси;
 50 X являє собою



i $n + p = 3$ або 4;
 або їх фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 6, що являє собою
 (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(4-нітрофеніл)піперидин-4-іл]пурин-9-іл]-циклопентан-1,2-діол,
 60 дигідрохлорид (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-((3S)-піролідин-3-іламіно)пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(4-нітрофеніл)піролідин-3-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(R)-іламіно]пурин-9-іл]циклоп
 ентан-1,2-діол,
 (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-((3R)-піролідин-3-іламіно)пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
 65 (1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2
 -діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(піридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(хінолін-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-5-(4-нітрофеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4,5-бістрифторпіридин-2-іл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(феніл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

4-[3(S)-9-((1R,2S,3R,5R)-1,2-дигідрокси-5-гідроксиметилциклопент-3-іл)-9H-пурин-6-іламіно]піролідин-1-іл]бензонітріл,

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(ізохінолін-1-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-бромхінолін-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-хлорфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-хлорпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(6-метоксіпіримідин-4-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-[6-[1-(6-хлорпіридазин-3-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-(-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-бромпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-хлорпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(4-трифторметилфеніл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-(-[6-[1-(4-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]-пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-хлорфеніл)-піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол,
(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-фенілпіролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензилпіролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-гідроксиметилциклопентан-1,2-діол або
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-бензилпіролідин-3(S)-іламіно)пурин-9-іл]-5-метоксиметилциклопентан-1,2-діол,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 6, що являє собою

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол або

(1R,2S,3R,5R)-5-гідроксиметил-3-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

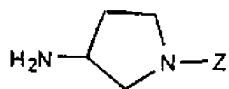
9. Сполука за п. 6, що являє собою

(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(5-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]циклопентан-1,2-діол або

(1R,2S,3R,5R)-5-метоксиметил-3-[6-[1-(4-трифторметилпіридин-2-іл)піролідин-3(S)-іламіно]пурин-9-іл]-3-циклопентан-1,2-діол,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука формули



де Z являє собою 4-трифторметилпіридин-2-іл або 5-трифторметилпіридин-2-іл.

11. Сполука за п. 10, що являє собою 2-[(3S)-3-амінопіролідин-1-іл]-5-трифторметилпіридин або

2-[(3S)-3-амінопіролідин-1-іл]-4-трифторметилпіридин.

12. Композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1 - 9 та фармацевтично прийнятний носій.

5 13. Спосіб лікування хворих на гіпертонію, що включає введення такому хворому сполуки, що ефективно зменшує кров'яний тиск, за пп. 1-9.

14. Спосіб лікування хворого, який страждає на міокардіальну ішемію, що включає введення такому хворому ефективної антиішемічної кількості сполуки за пп. 1-9.

10 15. Спосіб лікування хворого, який страждає на гіперліпідемію або гіперхолестеринемію, що включає введення такому хворому ефективної антиліполітичної кількості сполуки за пп.1 - 9.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

У
А
5
1
7
1
6
С
2

У
А
5
1
7
1
6
С
2